

Goodman & Gilman

Manual de farmacología y TERAPÉUTICA

2ª EDICIÓN

RANDA HILAL-DANDAN ▪ LAURENCE L. BRUNTON

Mc Graw Hill Education

Goodman & Gilman

Manual de Farmacología y terapéutica

Segunda edición

Goodman & Gilman

Manual de Farmacología y terapéutica

Segunda edición

Editores

Randa Hilal-Dandan, PhD
Lecturer in Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Laurence L. Brunton, PhD
Professor of Pharmacology and Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, California

Traducción:
José Rafael Blengio Pinto
Martha Elena Araiza Martínez
José Luis González Hernández
Anahí Hurtado Chong

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID
NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN
MONTREAL • NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Norma García Carbajal
Supervisor de producción: Juan José Manjarrez de la Vega

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

MANUAL DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

Segunda edición

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2015, 2008, respecto a la segunda edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A Piso 17,
Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-1215-4

MAC 06/14

Translated from the second English edition of:
Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics
Copyright © 2014, 2008 by McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN 13: 978-0-07-176917-4

1234567890 2356789014

Impreso en China *Printed in China*

Contenido

Prefacio ix

Sección I

Principios generales **1**

1. Invención de fármacos y la industria farmacéutica 1
2. Farmacocinética: la dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos 13
3. Farmacodinámica: mecanismos moleculares de acción de fármacos 29
4. Toxicidad e intoxicación por fármacos 53
5. Transportadores de membrana y respuestas a los fármacos 66
6. Metabolismo de fármacos 85
7. Farmacogenética 103

Sección II

Neurofarmacología **117**

8. Neurotransmisión: los sistemas nervioso autónomo y somático motor 117
9. Agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos 145
10. Fármacos anticolinesterásicos 156
11. Fármacos que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema autónomo 166
12. Agonistas y antagonistas adrenérgicos 180
13. 5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina 210
14. Neurotransmisión y sistema nervioso central 229
15. Farmacoterapia de la depresión y los trastornos de ansiedad 248
16. Farmacoterapia de las psicosis y las manías 262
17. Hipnóticos y sedantes 280
18. Opioides, analgesia y tratamiento del dolor 295
19. Anestésicos generales y gases terapéuticos 326
20. Anestésicos locales 352
21. Farmacoterapia de las epilepsias 363
22. Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central 382
23. Etanol y metanol 397
24. Drogadicción 408

Sección III

Modulación de la función cardiovascular **421**

25. Regulación de la función renal y del volumen vascular 421
26. Renina y angiotensina 458
27. Tratamiento de la isquemia del miocardio y de la hipertensión 474
28. Farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca congestiva 503
29. Antiarrítmicos 521

30. Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios 552
31. Farmacoterapia en hipercolesterolemia y dislipidemia 575

Seccion IV

Inflamación, inmunomodulación y hematopoyesis 595

32. Histamina, bradicinina y sus antagonistas 595
33. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factores activadores de las plaquetas 610
34. Farmacoterapia de la inflamación, fiebre, dolor y gota 622
35. Inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes 650
36. Farmacología pulmonar 668
37. Fármacos hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas 688

Sección V

Hormonas y antagonistas hormonales 709

38. Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis 709
39. Tiroides y fármacos antitiroideos 725
40. Estrógenos y progestinas 741
41. Andrógenos 760
42. Farmacología de la corteza suprarrenal 769
43. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglucemia 787
44. Fármacos que afectan la homeostasis de los minerales y el recambio óseo 816

Sección VI

Fármacos que afectan la función gastrointestinal 837

45. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico 837
46. Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; vómito; enfermedad biliar y pancreática 848
47. Farmacoterapia de las enfermedades inflamatorias del intestino 869

Sección VII

Farmacoterapia de enfermedades microbianas 879

48. Principios generales del tratamiento antibiótico 879
49. Quimioterapia del paludismo 891
50. Quimioterapia de infecciones por protozoarios: amebosis, giardiosis, tricomoniosis, tripanosomiosis, leishmaniosis y otras enfermedades por protozoarios 911
51. Quimioterapia de las infecciones por helmintos 924
52. Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para tratar las infecciones de vías urinarias 936
53. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β-lactámicos 948
54. Aminoglucósidos 968
55. Inhibidores de la síntesis de proteína y antibacterianos diversos 979
56. Quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium Avium* y lepra 999
57. Antimicóticos 1016
58. Fármacos antivirales (no retrovirales) 1032
59. Fármacos antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH 1053

Sección VIII

Quimioterapia de enfermedades neoplásicas **1077**

60. Principios generales de la quimioterapia antineoplásica 1077
61. Fármacos citotóxicos 1085
62. Tratamientos dirigidos: inhibidores de la tirosina cinasa, anticuerpos monoclonales y citosinas 1127
63. Productos naturales y quimioterapia antineoplásica: hormonas y agentes similares 1145

Sección IX

Farmacología de sistemas especiales **1157**

64. Farmacología ocular 1157
65. Farmacología dermatológica 1180
66. Métodos anticonceptivos y farmacoterapia de trastornos obstétricos y ginecológicos 1203
67. Toxicología ambiental: carcinógenos y metales pesados 1216

Apéndice I Principios de la redacción de las prescripciones médicas y cumplimiento del paciente 1237

Índice 1245

Prefacio a la segunda edición

Este manual se desprende de la 12a. edición del *Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica*. El texto original abarca no sólo los principios y mecanismos de acción, sino también los detalles del uso clínico e investigación básica reciente que respaldan las aplicaciones terapéuticas y señalan la dirección hacia nuevos tratamientos; como consecuencia de este riguroso proceso, el libro es grande y no es un texto corto, que es el formato preferido por los estudiantes de esta época. Para hacer más accesible el material principal de G&G, se ha resumido la 12a. edición de la obra original, y se ha tratado de presentar lo esencial sobre los mecanismos y usos clínicos, por lo que se han omitido datos referentes a investigación, referencias e información farmacocinética en el apéndice II, todo lo cual se puede encontrar en el sitio web de G&G en la dirección de Internet AccessMedicine.com y AccessPharmacy.com (en inglés y con suscripción), junto con actualizaciones terapéuticas regulares y animaciones mecánicas. También se han omitido las estructuras químicas de los fármacos. Este *Manual de farmacología y terapéutica* está organizado de manera idéntica al texto original y se usan muchas de las mismas figuras y cuadros; una serie de las figuras se mejoraron, mientras que otras se añadieron para esta edición.

Se ha alcanzado cierta comprensión al editar la 12a. edición, y este volumen resalta:

- La invención de nuevas clases de fármacos se ha reducido al mínimo.
- Los regímenes terapéuticos apenas ha comenzado a sacar provecho de la información del proyecto del genoma humano.
- El desarrollo de resistencia a fármacos antimicrobianos, principalmente por su uso excesivo e incorrecto en la agricultura y medicina, amenaza con el retorno de una etapa preantibiótica.

Tenemos el ingenio para corregir todas estas deficiencias, sólo se necesita reunir la voluntad y el apoyo a la investigación para hacerlo.

Agradecemos a los colaboradores y editores de la duodécima edición de G&G, Saloni Narang de Thomson Digital, Christie Naglieri y James Shanahan de McGraw-Hill, y a la extensa lista de colaboradores y editores que han trabajado en el desarrollo del *Goodman & Gilman* a lo largo de las 12 ediciones. Es un homenaje para Louis Goodman y Alfred Gilman que su libro continúe vigente y vigoroso después de 72 años de haberse publicado la primera edición.

Randa Hilal-Dandan
Laurence Brunton
San Diego, California
St. Patrick's Day, 2013

En memoria

Desmond R.H. Gourley (1922-2012)

Steven E. Mayer (1929-2010)

Sección Principios generales

capítulo 1 Invención de fármacos y la industria farmacéutica

La primera edición de las bases farmacológicas de la terapéutica de *Goodman & Gilman* ayudó a organizar el campo de la farmacología, le concedió validez intelectual y le confirió identidad académica. El texto de esa edición rezaba: "El campo de la farmacología es amplio y abarca los conocimientos de las fuentes, propiedades físicas y químicas, combinaciones, acciones fisiológicas, absorción, biotransformación y excreción, así como los usos terapéuticos de los fármacos. En términos generales se puede definir a un *fármaco* o medicamento como cualquier agente químico que modifique el protoplasma vivo y con arreglo a tal definición son pocas las sustancias que no estarían dentro de ella". Esta sección de *Principios generales* aporta la información básica de tales definiciones al explorar los procesos de invención farmacológica, seguida de las propiedades básicas de las interacciones entre los medicamentos y los sistemas biológicos: *farmacodinámica*, *farmacocinética* (que incluye el transporte y metabolismo de los fármacos) y *farmacogenómica*. Secciones ulteriores se ocuparán del uso de fármacos como agentes terapéuticos en seres humanos.

Es intencional el empleo del término *invención* para describir los procesos gracias a los cuales se identifica y lleva a la práctica médica un fármaco nuevo y no el uso del término más convencional *descubrimiento*. El término *invención* destaca el proceso por medio del cual los fármacos son modelados y llevados a su estado definitivo, con base en la experimentación y la optimización de muchas propiedades independientes; en todo lo anterior es muy poca la intervención de la casualidad.

RECORRIDO DESDE LAS PRIMERAS EXPERIENCIAS CON PLANTAS HASTA LA QUÍMICA ACTUAL

Data de muchos siglos la fascinación (y a veces obsesión) de los seres humanos por sustancias químicas que modifican las funciones biológicas y ha sido consecuencia de la larga experiencia con plantas y la dependencia que se ha tenido de ellas. Muchas plantas producen compuestos nocivos para su defensa, al grado de que los animales han aprendido a evitar su contacto y los seres humanos, a aprovecharlos.

En ediciones anteriores de este libro incluimos ejemplos: la observación de un prior de un convento árabe del comportamiento de cabras que jugueteaban y cabriolaban durante toda la noche después de comer los frutos del cafeto; el uso de setas venenosas y la planta belladona por parte de envenenadores profesionales y de esta última para dilatar las pupilas; de la hierba china ma huang (que contiene efedrina) como estimulante circulatorio; del curare por parte de indios sudamericanos para paralizar y matar animales que eran cazados para ser comidos y del jugo de la adormidera (opio) que contiene morfina (término tomado del dios griego de los sueños, Morfeo) para aliviar el dolor y controlar la disentería. Por supuesto, la morfina tiene propiedades adictivas bien conocidas, que comparte con otros productos naturales problemáticos ("recreativos") como la nicotina, la cocaína y el etanol.

Los organismos terrestres y marinos siguen siendo fuentes útiles de compuestos con actividades farmacológicas, pero la invención medicamentosa está relacionada más bien con la química de productos orgánicos sintéticos, en cuanto a que tal disciplina floreció en los últimos 150 años desde la industria de las anilinas. Estas últimas son colorantes con afinidad selectiva por tejidos biológicos. El estudio de las interacciones observadas con ellas estimuló a Paul Ehrlich a plantear la existencia de receptores químicos en tejidos que interactuaban con los colorantes y los "fijaban". En forma similar, Ehrlich pensó que los receptores propios presentes en microorganismos o parásitos podrían reaccionar específicamente con algunos colorantes, selectividad que podría dejar sin teñir el tejido normal. Las investigaciones de Ehrlich culminaron en 1907 con la invención de la arsfenamina, patentada como

"salvarsán" con la esperanza de que pudiera ser la salvación del género humano. Dicho arsenical orgánico y otros más fueron de enorme utilidad para la farmacoterapia de la sífilis hasta que se descubrió la penicilina. Gracias a las investigaciones de Gerhard Domagk, el prontosil, otro colorante (la primera sulfonamida clínicamente útil), mostró ser dramáticamente eficaz para tratar infecciones por estreptococos, iniciándose así la era de la farmacoterapia con antimicrobianos. Por una parte, la colaboración de la farmacología con la química y por otra con la medicina clínica, han sido elementos que han contribuido enormemente al tratamiento eficaz de enfermedades, en particular desde la mitad del siglo XX.

ORIGEN DE LOS MEDICAMENTOS

LAS MOLÉCULAS PEQUEÑAS SON LOS ELEMENTOS TRADICIONALES

Con la excepción de algunas hormonas naturales como la insulina, casi todos los fármacos han sido moléculas orgánicas pequeñas (< 500 Da), hasta que la tecnología del DNA recombinante obtenido por bioingeniería permitió sintetizar proteínas por varios organismos (bacterias y levaduras) y por células de mamíferos. La estrategia usual para la invención de un fármaco de molécula pequeña es un proceso de selección de un conjunto de sustancias químicas ("biblioteca") en busca de compuestos con las características deseadas. Otra posibilidad es sintetizar y centrarse en "parientes" químicos relacionados con alguna sustancia de conocida participación en una reacción biológica de interés (como serían los congéneres de un sustrato enzimático específico escogidos como posibles inhibidores de la reacción enzimática), estrategia particularmente importante en la identificación de fármacos antineoplásicos.

En el pasado, la identificación de algún fármaco solía ser consecuencia de las observaciones aleatorias de los efectos de extractos vegetales o sustancias químicas individuales, en animales o en seres humanos; las estrategias actuales dependen de la selección exhaustiva y amplísima de las bibliotecas que contienen cientos de miles o incluso millones de compuestos, para valorar su capacidad de interactuar con una molécula específica "blanco" (efectora) o desencadenar una respuesta biológica específica. En circunstancias óptimas, las moléculas blanco o preescogidas son de origen humano y se obtienen por transcripción y traducción de un gen humano clonado. Los posibles fármacos identificados en este proceso de selección ("aciertos") se sabe que reaccionan con la proteína humana y no simplemente con su congénere (ortólogo) obtenido del ratón u otras especies.

Entre las variables que se incluyen en el proceso de selección están la "farmacomodificabilidad" de la molécula blanco y el rigor del proceso de selección, en términos de las concentraciones de los compuestos que se valoren. El término "farmacomodificabilidad" señala la facilidad con la cual se puede alterar en la forma deseada la función de una molécula blanco por parte de otra molécula orgánica pequeña. Si la proteína blanco preescogida tiene un sitio perfectamente definido de unión para una molécula pequeña (como serían un sitio catalítico o alostérico) las posibilidades de que se obtendrán "aciertos" son excelentes. Si el objetivo es utilizar una molécula pequeña para imitar o romper la interacción entre dos proteínas, la dificultad será mucho mayor.

DE LOS ACIERTOS A LAS MOLÉCULAS INICIALES

Los primeros aciertos en un proceso de selección rara vez pueden colocarse en el mercado, a menudo tienen mínima afinidad por la molécula blanco y no poseen la especificidad y las propiedades farmacológicas buscadas. Los farmacoquímicos sintetizan derivados de los "aciertos", definen la relación de estructura-actividad y optimizan parámetros como la afinidad por la molécula preescogida, la actividad agonista-antagonista, la permeabilidad a través de membranas celulares, la absorción y distribución en el cuerpo, el metabolismo y los efectos adversos.

La estrategia anterior se sustentaba predominantemente en el instinto y en el "tanteo"; la obtención de fármacos actuales aprovecha la identificación de una estructura de alta resolución del supuesto fármaco unido a su molécula blanco. Por medio de la cristalografía radiográfica se obtiene la información estructural más detallada si es posible cristalizar la proteína blanco con el fármaco de "inicio" unido a ella. Por técnicas como la modelación molecular y la química por computadora (ordenador), la estructura permite al químico contar con información de sustituciones que posiblemente mejoren el reconocimiento del fármaco con la molécula blanco y así intensificar la afinidad entre uno y otro. Los estudios de resonancia magnética nuclear (NMR; *nuclear magnetic resonance*) del complejo de fármaco-receptor también aportan información útil, con la ventaja de que no es necesario cristalizar dicho complejo.

El logro máximo de esta estrategia para la invención de medicamentos es obtener éxito mediante la computación. Convendría que el lector se imagine una base de datos que contiene información química detallada de millones de sustancias y otra base que contenga información estructural detallada de todas las proteínas humanas. La estrategia por computación sería "cotejar" todas las sustancias con las proteínas de interés para detectar las que tienen interacciones de alta afinidad. La suposición se torna más atrevida si tuviéramos la posibilidad de cotejar las sustancias que se unen a la molécula blanco de interés, de modo que abarcaran todas las proteínas humanas y así desechar compuestos que tengan interacciones no deseadas. Por último, los científicos también desearían predecir las consecuencias estructurales y funcionales de la unión del fármaco con su molécula blanco (tarea formidable), así como todas las propiedades

farmacocinéticas importantes de las moléculas de interés. Por todo lo expresado, las estrategias computacionales han sugerido usos nuevos de fármacos antiguos y brindado explicaciones de la ineficacia de fármacos recientes en las etapas finales del desarrollo galénico (como el caso del torcetrapib, como veremos adelante).

LAS MOLÉCULAS GRANDES SON CADA VEZ MÁS IMPORTANTES

La terapéutica a base de proteínas era poco común antes de que se contara con la tecnología de DNA recombinante. En 1921 la insulina se introdujo en la medicina clínica para tratar la diabetes después de los experimentos de Banting y Best. Las insulinas purificadas del páncreas porcino o bovino son activas en seres humanos, aunque a veces generan problemas los anticuerpos contra proteínas heterólogas. La hormona del crecimiento que se usa para tratar el enanismo hipofisiario muestra una especificidad de especie más estricta: solamente se puede usar la hormona humana después de purificar las hipófisis obtenidas durante necropsias y el uso en cuestión conlleva peligros. Algunos pacientes que recibieron la hormona humana desarrollaron la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (el equivalente humano de la enfermedad de vacas locas), una neuropatía degenerativa mortal causada por priones proteínicos que contaminaron la preparación medicamentosa. Gracias al clonado génico y la producción de grandes cantidades de proteínas al expresar el gen clonado en bacterias o células eucarióticas, en la actualidad la terapéutica a base de proteínas utiliza preparados altamente purificados de proteínas humanas (o "humanizadas"). Es posible producir gran cantidad de proteínas raras, y las reacciones inmunitarias disminuyen. Es factible diseñar, hacer ajustes individuales y optimizar proteínas por medio de técnicas de bioingeniería genética. También se pueden usar en terapéutica otros tipos de macromoléculas. Por ejemplo, los oligonucleótidos sin sentido se utilizan para bloquear la transcripción o la traducción génica, tal como se hace con los pequeños RNA de interferencia (siRNA).

Las proteínas utilizadas para tratamientos incluyen hormonas, factores de crecimiento (como eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos), citocinas, y diversos anticuerpos monoclonales utilizados para tratar el cáncer y enfermedades autoinmunes. Es posible "humanizar" anticuerpos monoclonales murinos (al sustituir las secuencias de aminoácidos de los ratones por secuencias humanas). Como otra posibilidad, se han manipulado a los ratones, al sustituir algunos de sus genes de máxima importancia, por equivalentes humanos, de tal forma que elaboren anticuerpos totalmente humanos. La terapéutica a base de proteínas se hace por vía parenteral y sus receptores o moléculas "blanco" deben ser accesibles a nivel extracelular.

SITIOS DE POSIBLE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los primeros fármacos se obtuvieron de la observación de los efectos de plantas después de ser ingeridas por animales, sin conocer su mecanismo ni su sitio de acción. Esta estrategia sigue siendo útil (p. ej., en la valoración de la capacidad de los productos naturales para destruir microorganismos o células cancerosas), pero la invención actual de fármacos sigue la estrategia contraria, es decir, comienza con un planteamiento (o hipótesis) de que alguna proteína o vía tienen intervención crítica en la patogenia de alguna enfermedad y que al alterar la actividad de la proteína, en consecuencia, se obtendrá eficacia contra dicho trastorno. Surgen algunas preguntas cruciales:

- ¿Es posible descubrir un fármaco que tenga el efecto buscado contra su molécula preescogida?
- ¿La modulación de la proteína blanco afectará la evolución de la enfermedad?
- ¿El proyecto será rentable económicamente?

Los intentos desarrollados para identificar el fármaco buscado dependerán del grado de confianza en la solución de las dos últimas preguntas anteriores.

¿ES POSIBLE TRANSFORMAR CON UN FÁRMACO EL SITIO BLANCO O EFECTOR?

La fármacomodificabilidad de un sitio blanco con una molécula orgánica de bajo peso molecular depende de la presencia de un sitio de unión para el fármaco, que presente importante afinidad y selectividad.

Si el sitio efector es una enzima o un receptor destinado a un pequeño ligando, se tiene una posibilidad alentadora. Si el sitio blanco está en otra proteína que, por ejemplo, tiene un sitio de unión para un ligando regulador, se tiene una posibilidad grande de hallarlo. Sin embargo, si los ligandos identificados son grandes péptidos y proteínas con un conjunto extenso de contactos con su receptor, el desafío es mucho mayor. Si el objetivo es romper las interacciones entre dos proteínas, podrá ser necesario identificar un "punto muy activo" que sea crucial para la interacción proteína-proteína, y es posible que no se detecte esa región. En este sentido, es de máxima importancia el acceso fácil del fármaco a su punto blanco. Intrínsecamente es más fácil "abordar" blancos extracelulares y, generalmente, éstos son accesibles a medicamentos macromoleculares.

¿SE HA VALIDADO EL PUNTO EFECTOR O BLANCO?

El planteamiento anterior es de máxima importancia. Una causa frecuente del fracaso en la invención de fármacos es la respuesta negativa, que se conoce a menudo sólo de manera retrospectiva.

Los sistemas biológicos suelen contener elementos redundantes o pueden alterar la expresión de elementos farmacorregulados para compensar el efecto del medicamento. En términos generales, cuanta mayor importancia tenga la función, mayor será la complejidad del sistema. Por ejemplo, muchos mecanismos controlan la alimentación y el apetito y por ello es extraordinariamente difícil identificar fármacos que controlen la obesidad. El descubrimiento de la hormona leptina que suprime el apetito se basó en mutaciones en ratones, que causan la pérdida de la leptina o de su receptor; uno u otro tipo de mutaciones ocasionaron obesidad extraordinaria en ratones y personas. Por tal razón, la leptina parecía ser una oportunidad maravillosa para tratar la obesidad. Sin embargo, los obesos tienen grandes concentraciones circulantes de leptina y al parecer son muy insensibles a su acción.

Las técnicas actuales de biología molecular constituyen instrumentos potentes para validar posibles blancos medicamentosos, al grado de que las características biológicas de los sistemas modelo se asemejan a las de los seres humanos. Es posible insertar, romper y alterar genes en ratones. Por tal razón, se pueden crear modelos de enfermedad en animales o remedar los efectos de la desorganización o activación a largo plazo de un proceso biológico particular. Por ejemplo, si la desorganización del gen que codifica una enzima o un receptor específicos genera un efecto benéfico en un modelo murino válido de una enfermedad humana, se puede pensar que se ha validado un posible blanco medicamentoso. Las mutaciones en seres humanos también aportan información extraordinariamente útil. Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función del gen *PCSK9* (que codifica la proproteína subtilisina/kexina tipo 9 convertasa) disminuyen enormemente las concentraciones de colesterol en la lipoproteína de baja densidad (LDL) en plasma y aminora el riesgo de infarto del miocardio. Con base en los hallazgos anteriores, muchas compañías farmacéuticas están en fase de investigar activamente inhibidores de la función de *PCSK9*.

¿LA INVENCIÓN DE UN FÁRMACO ES UN ESFUERZO ECONÓMICAMENTE VIABLE?

La invención y el desarrollo de un fármaco son procesos caros (véase más adelante) y la dirección de la investigación farmacéutica responde a realidades económicas.

Por ejemplo, las compañías integradas por inversionistas, por lo común no tienen la capacidad económica para desarrollar productos contra enfermedades raras o contra otras que son comunes sólo en zonas del mundo económicamente subdesarrolladas. Los fondos para la invención de medicamentos para combatir trastornos raros o enfermedades que afectan predominantemente a países en desarrollo (en particular parasitosis), por lo regular se obtienen de contribuyentes o de filántropos muy adinerados.

INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA ADICIONAL

Seguir la ruta crítica que hemos descrito puede culminar en la obtención de una posible molécula medicamentosa que interactúe con moléculas efectoras validadas y modifique sus funciones en la forma deseada. Como siguiente paso, habría que considerar todos los aspectos de la molécula en cuestión, su afinidad y selectividad para interactuar con la molécula blanco, sus propiedades farmacocinéticas (ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción), aspectos de su síntesis o purificación a gran escala, sus propiedades farmacéuticas (estabilidad, solubilidad, dudas en cuanto a presentación) y su seguridad (inocuidad). Los encargados de las tareas anteriores intentan corregir, en la medida de lo posible, cualquier deficiencia neta, al modificar la propia molécula o cambiar la forma en que ella es presentada para su uso.

Antes de administrarlos a pacientes, los fármacos potenciales son investigados en lo que se refiere a su toxicidad general, al vigilar en forma seriada la actividad de diversos sistemas en dos especies de animales por lapsos largos. Los compuestos también son valorados en aspectos como carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad en las funciones reproductoras. Para gran parte de los estudios anteriores se utilizan animales. En tal tarea se usan por lo común una especie de roedores (ratones por lo regular) y otra que no sean roedores (a menudo conejos). Se recurre, en la medida de lo posible, a estudios *in vitro* y *ex vivo* para disminuir tanto el número de animales como los costos. Si se observa un efecto adverso, un planteamiento neto sería si depende del mecanismo (es decir, es causado por la interacción del medicamento con su molécula efectora preescogida), o es causado por un efecto del medicamento fuera de la molécula efectora que podría llevarse al mínimo por la optimización de la molécula.

Antes de administrar a seres humanos el medicamento "con posible acción terapéutica" en una investigación clínica, la compañía que auspicia la investigación debe llenar una solicitud de Fármaco Nuevo en Investigación (IND; *Investigational New Drug*), que es una solicitud dirigida a la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, *Food and drug administration*; consúltese la sección siguiente) para obtener el permiso de administrarlo en pruebas a seres humanos. En el IND se describen las bases teóricas y las pruebas preliminares de eficacia de los sistemas experimentales, así como la farmacología, toxicología, química, de elaboración, etc. También describirá el

plan para investigar el medicamento en seres humanos. La FDA cuenta con 30 días para revisar la solicitud y para esa fecha puede rechazarla, solicitar más datos o permitir que siga adelante y se realice el estudio clínico inicial.

ESTUDIOS CLÍNICOS (EN SERES HUMANOS)

INTERVENCIÓN DE LA FDA

La FDA es un organismo regulador dentro del Departamento de Servicios de Salud y de Servicios Humanos en Estados Unidos.

La FDA es la encargada de proteger la salud pública al asegurar la inocuidad, eficacia y seguridad de fármacos para seres humanos y de uso en veterinaria, productos biológicos, dispositivos médicos, el abasto alimenticio a nivel nacional, cosméticos y productos que emiten radiación. Dicho organismo también es el encargado de mejorar la salud pública al acelerar las innovaciones que hacen que los medicamentos y los alimentos sean más eficaces, seguros y asequibles y a facilitar que el público reciba la información precisa y científica que necesita para utilizar medicamentos y alimentos que mejoren su salud. Otras de las responsabilidades de la FDA es proteger a la población de medicamentos dañinos. En Estados Unidos, las Enmiendas de Kefauver-Harris hechas en 1962 al Acta sobre Alimentos, Fármacos y Cosméticos, definieron las exigencias para aprobar la eficacia, así como la documentación de la inocuidad relativa, en términos de la razón riesgo/beneficio, respecto a alguna enfermedad por tratar (cuanto más grave la enfermedad, mayor el riesgo aceptable).

La FDA afronta una tarea extraordinaria, en particular ante las ideas generalizadas de que es imposible llevar a cabo su misión con los recursos disponibles. Más aún, los efectos secundarios dañinos no previstos, causados por los medicamentos, no son el único riesgo de un sistema imperfecto; dichos daños también acaecen cuando el proceso de aprobación retrasa la distribución en el mercado de un medicamento nuevo, con importantes efectos benéficos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos de fármacos están diseñados para obtener información sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un posible "producto con capacidad terapéutica" en seres humanos. Para que la venta del fármaco sea aprobada en Estados Unidos, es indispensable corroborar su eficacia y establecer un margen adecuado de inocuidad.

En Estados Unidos los Institutos Norteamericanos de Salud plantean siete exigencias éticas que hay que cumplir para comenzar un estudio clínico: valor social, validez científica, selección justa y objetiva de sujetos, consentimiento informado, razón favorable de riesgos/beneficios, aprobación y revisión por una junta independiente (IRB; *Independent Review Board*) y respeto por los sujetos humanos.

Comúnmente, los estudios clínicos normados por la FDA se realizan en cuatro fases. Las primeras tres están planteadas para definir la seguridad (inocuidad) y la eficacia, en tanto que la fase IV después de estudios de mercado, define información adicional sobre nuevas indicaciones, riesgos y dosis, y posología óptima. El cuadro 1-1 y la figura 1-1 resumen las características importantes de cada fase de los estudios en personas; es destacable la "merma" en cada etapa sucesiva de un proceso relativamente largo y caro. Una vez terminados los estudios iniciales de fase III, el patrocinador (por lo común una compañía farmacéutica) solicita de la FDA la aprobación para distribuir el medicamento en el mercado; tal solicitud recibe el nombre de *Solicitud de un Fármaco Nuevo* (NDA; *New Drug Application*) o una *Solicitud de Licencia para Productos Biológicos* (BLA; *Biologics License Application*). Las solicitudes contienen información integral que incluyen los resultados individuales de cientos o miles de personas que recibieron el fármaco durante la fase III. Las solicitudes son revisadas por grupos de especialistas y la FDA puede solicitar, en casos complejos, el auxilio de comisiones de expertos externos.

Con arreglo a las normas del Acta de Derechos de Matrícula de un Usuario de Fármacos de Prescripción (PDUFA; *Prescription Drug User Fee Act*, que entró en vigor por primera vez en 1992 y que se renovó en 2007), las compañías farmacéuticas costean una fracción importante del presupuesto de la FDA por medio de derechos de matrícula del usuario, que es un intento legislativo para acelerar el proceso de revisión para la aprobación de medicamentos. PDUFA también ha ampliado el programa de inocuidad de fármacos de la FDA incrementando los recursos para revisión de la propaganda del medicamento en la televisión. Se considera un año como tiempo de revisión normal y seis meses sería el "objetivo" si se concede un estado de prioridad a un posible medicamento (valioso) por su importancia para llenar una necesidad urgente. Por desgracia, tales objetivos no siempre se alcanzan.

Antes de aprobar la distribución de un fármaco en el mercado, la compañía y la FDA deben concordar en el contenido de la "información para el usuario", "información en el envase", es decir, la información oficial para recetar. Esta información incluye las indicaciones aprobadas para usar el medicamento y los datos de farmacología clínica que incluyan dosis, reacciones adversas y recomendaciones especiales y precauciones (a veces indicadas en un "cuadro negro"). Los materiales promocionales utilizados por las compañías farmacéuticas no deben discrepar de la información contenida en la "etiqueta" de datos. Como dato importante el médico no está obligado a cumplir con las instrucciones de la compañía; en Estados Unidos un médico *puede* recetar legamente un fármaco para cualquier finalidad

Cuadro 1-1

Características típicas de las fases de las investigaciones clínicas exigidas para la mercadotecnia de nuevos fármacos.

FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV
Primer estudio en seres humanos	Primer estudio en pacientes	Estudios multicéntricos	Vigilancia después de mercadotecnia
10 a 100 participantes.	50 a 500 participantes.	Algunos cientos o miles de participantes.	Miles de participantes.
Por lo común voluntarios sanos; a veces pacientes con un trastorno raro o en fase avanzada de su enfermedad.	Pacientes-sujetos que reciben el fármaco en experimentación.	Pacientes-sujetos que reciben el fármaco en experimentación.	Pacientes sometidos a tratamiento con el fármaco aprobado.
Estudio sin anonimato.	Investigación con distribución al azar y testigos (los testigos pueden recibir placebo); puede ser anónima ("ciega").	Investigación con distribución al azar y testigos (los testigos pueden recibir placebo) o sin testigos; puede ser anónima.	Estudios sin anonimato.
Seguridad y tolerabilidad.	Eficacia y límites de dosis.	Confirmar la eficacia en poblaciones de mayor tamaño.	Reacciones adversas, colaboración del paciente, interacciones medicamentosas.
De meses a un año	1 a 2 años	3 a 5 años	Sin duración fija.
10 millones de dólares	20 millones de dólares	50 a 100 millones de dólares	—
Índice de buenos resultados: 50%	Índice de buenos resultados: 30%	Índice de buenos resultados: 25 a 50%	—

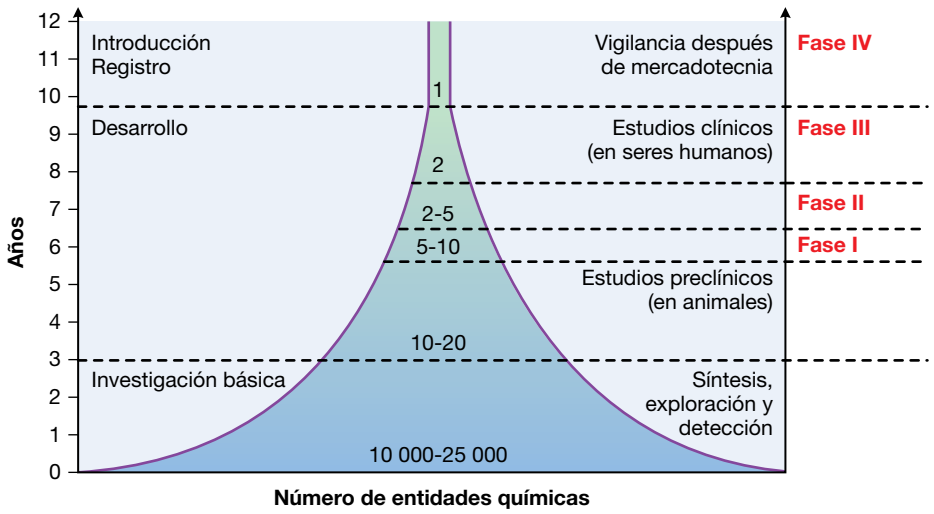


Figura 1-1 *Fases, evolución cronológica y "disminución cuantitativa de entidades químicas" que caracterizan a la invención de nuevos fármacos.* Consúltese también el cuadro 1-1.

que a su parecer sea razonable. Sin embargo, los "terceros sufragantes" (compañías de seguros, programa MEDICARE y otros organismos más) por lo común no reembolsan al paciente el costo de un fármaco si se utilizó para un propósito fuera de los oficiales, salvo que su uso nuevo sea apoyado por alguno de los compendios como la Farmacopea de Estados Unidos. Además, el médico puede quedar expuesto a demandas si surgen efectos adversos por el uso no aprobado de un medicamento.

DEFINICIÓN DE LO "SEGURO" Y LO "EFICAZ"

Demostrar la eficacia de un producto a la FDA exige realizar "investigaciones adecuadas y perfectamente comparativas" que suelen interpretarse como la realización de dos estudios en seres humanos, que por lo regular, pero no siempre, incluyen un esquema de distribución al azar (aleatorio), doblemente anónimos (ciegos) y con placebo como elemento comparativo.

Cabría preguntarnos si el placebo constituye un elemento comparativo adecuado de control. La *Declaración de Helsinki* (2000) de la Asociación Médica Mundial (WMA; *World Medical Association*) se pronuncia en contra del uso del placebo como elemento comparativo cuando se cuenta, para fines de comparación, con otro tratamiento. Es importante saber lo que se medirá en las investigaciones. En un estudio directo se mide un parámetro de cuantificación fácil (un punto final secundario o indirecto) que se considera puede conducir a obtener resultados clínicos importantes, en grupos de iguales características (comparables) que reciben el fármaco o el placebo. Ejemplos de puntos finales indirectos son la medición del colesterol de LDL como elemento pronóstico o predictivo de infarto del miocardio; la densidad de minerales óseos como elemento anticipatorio de fracturas o el nivel de hemoglobina A_{1c} como elemento pronóstico de las complicaciones de la diabetes mellitus. En los estudios más rigurosos se exigirá demostrar la disminución de la incidencia de infarto del miocardio en pacientes que reciben un fármaco con potencial terapéutico, en comparación con quienes reciben estatina, un inhibidor de la reductasa de la hidroximetilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) u otro agente hipocolesterolemiante de LDL, o disminución de la incidencia de fracturas en comparación con lo observado en personas que reciben un bisfosfonato. El empleo de puntos finales indirectos aminora significativamente el costo y el tiempo necesarios para completar las investigaciones, pero hay muchos factores atenuantes, en los que se incluye la importancia que tiene un punto final indirecto con la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco de potencial terapéutico.

Algunas de las dificultades mencionadas son ilustradas en forma precisa por las experiencias recientes con el ezetimibe, fármaco que inhibe la absorción de colesterol desde el tubo digestivo y disminuye las concentraciones de colesterol de LDL en plasma, en particular cuando se usa en combinación con un estatínico. Se supuso que la disminución de la concentración del colesterol de LDL constituía un punto final indirecto apropiado para valorar la eficacia del ezetimibe, en cuanto a disminuir la frecuencia de infarto del miocardio y el accidente cerebrovascular. Como dato sorprendente la investigación ENHANCE demostró que la combinación del ezetimibe y el estatínico no disminuyó el grosor de las capas íntima y media de las arterias carótidas (índice más directo de la acumulación subendotelial de colesterol), en comparación con el estatínico solo, a pesar de que la combinación medicamentosa disminuyó sustancialmente las concentraciones del colesterol de LDL en grado mayor de cualquiera de los dos fármacos solos. Las críticas de ENHANCE plantean que los pacientes del estudio mostraron hipercolesterolemia de tipo familiar, que habían recibido estatínicos durante años y que no tenían engrosamiento de las capas de la arteria carótida al comenzar el estudio. En esta situación cabría plantearnos algunos dilemas: ¿habría que aprobar el uso del ezetimibe? ¿Habría que volver a la medición de los verdaderos puntos finales clínicos (como el infarto del miocardio), antes de aprobar el empleo de fármacos que tienen acción hipocolesterolemiante por mecanismos nuevos? Los costos que imponen las investigaciones extensas y caras de ese tipo deben ser de alguna manera tomados en consideración (véase adelante). Está en marcha un estudio con tales características (IMPROVE-IT).

El caso del fármaco torcetrapib constituye un ejemplo similar en la misma área terapéutica. Dicho producto aumenta las concentraciones de colesterol de HLD (lipoproteína de alta densidad, el colesterol calificado como "bueno") y los mayores niveles de esta sustancia guardan un vínculo estadístico (constituyen un punto final indirecto) con una menor incidencia de infarto del miocardio. Como dato sorprendente, la administración de torcetrapib a pacientes originó un incremento significativo en la mortalidad por problemas cardiovasculares, y así terminó una ruta de desarrollo que duró 15 años y en la que se invirtieron 800 millones de dólares. En ese caso aprobar el fármaco basado en el punto final secundario habría sido un error.

Ningún fármaco es totalmente innocuo y todos generan efectos adversos cuando menos en algunas personas, con alguna dosis. Muchos efectos adversos y graves de medicamentos aparecen muy pocas veces, quizá sólo un caso en miles de pacientes, que pasaría inadvertido en poblaciones relativamente pequeñas (de unos cuantos miles) en la fase III de un estudio clínico corriente (consúltese el cuadro 1-1).

Para identificar y corroborar que los fenómenos en cuestión son realmente producidos por el fármaco, se necesitaría administrarlo en decenas o centenas de miles de personas durante estudios clínicos, lo cual constituiría un gasto enorme de dinero y tiempo para la obtención del producto y retrasaría el acceso de tratamientos potencialmente benéficos. En términos generales, sólo después de que un fármaco se distribuye en un mercado más amplio y lo usa un gran número de personas (fase IV, vigilancia después de comercialización), se conocerían el espectro y la incidencia verdaderos de los efectos adversos. Los costos de obtención de un fármaco y los precios del mismo po-

drían disminuir sustancialmente si el público tuviera la voluntad de aceptar más riesgos. Ello obligaría a cambiar los criterios que todos nos planteamos respecto a la responsabilidad de una compañía farmacéutica en referencia a daños del efecto adverso de un producto, que no fueron detectados en los estudios en seres humanos, que a juzgar por las normas de FDA eran adecuados.

El concepto anterior es obvio, pero muchos pierden de vista el hecho de que podrían parecer aceptables algunos efectos adversos extraordinariamente graves de un producto, incluida la muerte, si su efecto terapéutico fuera suficientemente singular y valioso. Los dilemas en cuestión no son sencillos y pueden ser objeto de grandes debates.

Existen varias estrategias para detectar las reacciones adversas después de la comercialización de un medicamento. Entre las estrategias formales para estimar la magnitud de una respuesta adversa a un medicamento están los estudios de vigilancia o de "cohortes" de pacientes que reciben un fármaco particular; el estudio de "casos-testigos" en los cuales se compara la frecuencia de uso del medicamento en casos de respuestas adversas con los testigos, y las investigaciones llamadas metaanálisis y precomercialización y poscomercialización. También se utilizarán estrategias adicionales. El señalamiento espontáneo de reacciones adversas ha constituido una forma eficaz para generar una señal temprana de que un fármaco puede ocasionar un fenómeno adverso. En fecha reciente se ha hecho un esfuerzo importante para mejorar el sistema de notificación en Estados Unidos, con un programa llamado *MedWatch* (consúltese el apéndice I). Los informes primarios provienen de médicos responsables y alertas; otros informantes valiosos incluyen enfermeras, farmacéuticos y estudiantes de esas disciplinas. Adicionalmente, las comisiones encargadas de la farmacia nosocomial y de la terapéutica hospitalaria, así como los encargados de garantizar la calidad del servicio, frecuentemente tienen la encomienda de vigilar e identificar reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Las formas sencillas de notificación están vigentes todas las horas del día y todos los días de la semana al comunicarse en Estados Unidos con el número 800-FDA-1088; como otra posibilidad, es posible notificar directamente las reacciones adversas por medio del internet (www.fda.gov/medwatch). Los profesionales de la salud también pueden comunicarse con el fabricante farmacéutico, que está obligado legalmente a conservar notificaciones y enviarlas a la FDA.

CONSIDERACIONES DE NORMAS PÚBLICAS Y CRÍTICAS A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los fármacos salvan vidas, las prolongan y mejoran la calidad de la existencia de las personas. Sin embargo, en una economía de libre mercado no es equitativo el acceso a ellos. No sorprende que exista tensión entre quienes consideran a los fármacos como un derecho y otros que los consideran como productos de alta tecnología de una sociedad capitalista. Los partidarios de la primera corriente plantean que el derecho constitucional a la vida debe garantizar el acceso a fármacos y otros servicios de salud, y critican a compañías farmacéuticas y a otras más que se benefician de los negocios de la elaboración y venta de medicamentos. Los partidarios del mercado libre argumentan que, sin un motivo lucrativo, sería difícil generar los recursos y las innovaciones necesarias para el desarrollo de un nuevo medicamento. Ante el interés público en la industria farmacéutica, la obtención de fármacos encierra un proceso científico y otro político, y las actitudes respecto a éstos cambian muy rápidamente. Hace un poco más de un decenio la revista *Fortune*, calificó a Merck como la compañía más admirada en Estados Unidos, título que conservó por siete años seguidos, récord que aún prevalece. En la encuesta hecha en 2011 ninguna compañía farmacéutica estuvo presente entre las diez compañías más admiradas en dicho país.

Los críticos de la industria farmacéutica a menudo parten de la posición de que es necesario proteger a las personas (y a los animales) de compañías y científicos avariciosos e inescrupulosos. Al no haber una iniciativa de desarrollo galénico controlada por el gobierno, el sistema actual depende predominantemente de compañías farmacéuticas que funcionan por medio de inversionistas y que, a semejanza de otras, tienen una intención lucrativa y una obligación para los accionistas. El precio de fármacos que se obtienen con receta ocasiona enorme consternación entre los consumidores, ya que muchas compañías de seguros médicos buscan controlar costos al inclinarse por no cubrir algunos fármacos "de marcas comerciales". Aún más, en años recientes se han introducido en el mercado algunos medicamentos (en particular los antineoplásicos) a precios que rebasaron enormemente sus costos de obtención, fabricación y comercialización. Muchos de los medicamentos fueron producto de la investigación de laboratorios federales o de universidades que recibían subvenciones federales. Estados Unidos es el único país importante que no impone restricciones a los precios de medicamentos y en los que estos últimos no son considerados en el proceso de aprobación del fármaco. Muchos de los fármacos originados en Estados Unidos cuestan mucho más en ese país que en otros; de este modo, los consumidores estadounidenses subsidian costos de medicamentos para el resto del mundo, situación que les causa descontento.

El proceso de desarrollo galénico es largo, caro y arriesgado (figura 1-1 y cuadro 1-1). En consecuencia, los costos de cada producto se fijarán para que se recuperen las costosas inversiones de la invención y el desarrollo mencionado y para financiar los intentos de comercialización necesarios para la introducción de nuevos productos a médicos y pacientes. A pesar de lo comentado, como los gastos en servicios asistenciales en Estados Unidos siguen aumentando con un ritmo alarmante, los fármacos que se obtienen con receta constituyen en promedio sólo 10% del desembolso total en servicios asistenciales, y una fracción significativa de tales costos de medicamentos corresponde a productos de denominación común de bajo precio. El incremento de precios es importante en algunas clases de fármacos (como

los antineoplásicos), pero el precio total de fármacos que se obtienen con receta crece con un ritmo más lento que el caso de otros costos de la asistencia médica. Incluso las disminuciones drásticas en los precios de medicamentos que limitarían seriamente la invención de nuevos productos, no aminoraría el presupuesto global asistencial, salvo en unos cuantos puntos porcentuales.

Cabría preguntar si los márgenes de utilidad son excesivos en las grandes compañías farmacéuticas. No existe una respuesta objetiva a tal cuestionamiento. Las respuestas pragmáticas provienen de los mercados y de las estadísticas de supervivencia de las compañías. Los costos de introducir productos al mercado son enormes y el índice de éxitos (que explica gran parte de los costos) es pequeño; la protección eficaz de patentes abarca casi sólo un decenio (consúltese el apartado de "Propiedad intelectual y patentes"), lo que exige a todas las compañías "reinventarse" totalmente a sí mismas en un ciclo aproximado de 10 años; las normas son rigurosas; es grande la responsabilidad civil respecto al producto; la competencia es feroz y entre fusiones y adquisiciones está disminuyendo el número de compañías del mundo farmacéutico.

¿QUIÉN PAGA?

El costo de los fármacos que se obtienen con receta es sufragado por los consumidores (gastos de su bolsillo), aseguradoras privadas y programas de seguridad pública como Medicare, Medicaid y en Estados Unidos el Programa de Seguros de Salud de Niños a Nivel Estatal (SCHIP; *State Children's Health Insurance Program*). Iniciativas recientes de importantes minoristas y farmacias que surten por correo, auspiciadas por compañías aseguradoras privadas para brindar incentivos al consumidor en cuanto a la adquisición de fármacos genéricos, han permitido frenar el segmento de gastos caseros para adquirir fármacos; sin embargo, más de la tercera parte del total de costos al menudeo de fármacos en Estados Unidos se paga con fondos públicos, es decir, dólares de impuestos.

La asistencia de salud en Estados Unidos es más cara que en cualquier otro sitio del planeta, pero, en promedio, no es demostrable que sea mejor en comparación con otras naciones. Se sabe que 45 millones de estadounidenses no tienen seguro y solicitan la atención médica sistemática en sala de urgencias. Las soluciones a estos problemas reales deben reconocer tanto la necesidad de formas eficaces para incentivar innovaciones, como permitir, identificar y recompensar la atención médica humanitaria.

PROPIEDAD INTELECTUAL Y PATENTES

La invención de medicamentos genera propiedad intelectual que cumple los requisitos para obtener una protección por patente, situación que es importante para las innovaciones. El sistema de protección por patentes en Estados Unidos abarca sólo 20 años a partir de la fecha en que se solicita la patente. En ese lapso, el poseedor de ella tiene derechos exclusivos para comercializar y vender el fármaco. Una vez que expira la patente, pueden penetrar en el mercado los productos equivalentes (*genéricos*); estos últimos deben ser equivalentes terapéuticamente al original, contener cantidades iguales del mismo ingrediente químico activo y alcanzar concentraciones iguales en la sangre cuando se administran por las mismas vías. Dichos productos genéricos tienen precios mucho menores que el fármaco original y no desembolsan los enormes costos de obtención que afrontaron los propietarios de la patente original.

El lapso largo de desarrollo galénico de un fármaco, que por lo común es mayor de 10 años (figura 1-1), acorta el tiempo durante el cual actúa la protección por medio de la patente. En Estados Unidos el Acta de Restauración del Lapso de Patente y Competencia de Precios de Fármacos de 1984 (Acta de Hatch-Waxman) permite al propietario de una patente solicitar una extensión del lapso de vigencia para compensar los retrasos en la comercialización causados por los trámites de aprobación de la FDA; sin embargo, el nuevo fármaco "promedio" que se introduce en el mercado sólo tiene unos 10 a 12 años de protección gracias a la patente. Algunas personas sostienen que la protección de fármacos por medio de patentes debe acortarse, para que la competencia por los genéricos disminuya los costos de atención de salud. El argumento contrario es que los nuevos fármacos tendrían que ser vendidos a precios mucho más altos para compensar de manera adecuada a las compañías por un lapso más breve de tiempo bajo protección. En caso de ser cierto lo anterior, la prolongación de la protección por patente en realidad permitiría precios menores. No hay que olvidar que la protección por medio de patente tiene poco valor en caso de que se invente y sea introducido al mercado un mejor producto competitivo.

El Acta de Bayh-Dole (35 U.S.C. § 200) expedida en 1980 creó incentivos poderosos para los científicos en centros médicos académicos, para que se encargaran de la invención medicamentosa con un espíritu empresarial. El Acta transfirió los derechos de propiedad intelectual a los investigadores y sus instituciones respectivas, para organizar sociedades colectivas con los industriales que permitirían la distribución comercial de nuevos productos para beneficio de grandes masas; esta apertura a la colaboración entre la investigación privada-pública ha despertado preocupación en cuanto a conflictos de intereses por parte de científicos y universidades.

PUBLICIDAD DE FÁRMACOS

En un mundo ideal, los médicos aprenderían de las publicaciones médicas lo que necesitan saber de fármacos, y los buenos fármacos se venderían por sí mismos. En vez de ello, contamos con publicidad impresa y visitas de representantes dirigidas a los médicos y una amplia propaganda dirigida al público consumidor (en la prensa impresa, en la radio y especialmente en la televisión). En Estados Unidos se sabe que hay unos cien mil representantes farmacéuticos que visitan aproximadamente 10 veces esa cifra de médicos. Se ha observado que los grupos de líderes de opinión en universidades constituyen elementos atractivos para reclutar esta fuerza de ventas. El dinero dedicado a la propaganda de fármacos se acerca o quizá rebasa al gastado en investigación y desarrollo galénico. Las compañías farmacéuticas son especialmente vulnerables a críticas en lo que se refiere a sus prácticas de mercadeo o mercadotecnia.

Los materiales publicitarios utilizados por las compañías farmacéuticas no deben diferir de la información que aporta el propio fabricante (en el envase del fármaco). Además, debe haber un equilibrio aceptable entre la presentación de las afirmaciones terapéuticas de un producto y los comentarios de sus efectos adversos. A pesar de lo expuesto, la publicidad directa al consumidor respecto a fármacos sigue siendo un punto controvertido y está permitido únicamente en Estados Unidos y Nueva Zelanda. Los médicos a menudo acceden con recelo a peticiones de pacientes por fármacos específicos recomendados en la promoción publicitaria. El argumento contrario es que los enfermos reciben "enseñanza" de tales intentos de mercadotecnia y en muchos casos solicitarán la atención del médico, particularmente en enfermedades que han sido tal vez negadas (como la depresión). La crítica principal a la mercadotecnia de medicamentos abarca algunas de las estrategias deshonrosas utilizadas para influir en el comportamiento del facultativo. En la actualidad se prohíbe regalar objetos de valor (como boletos para encuentros deportivos), pero son amplias las sesiones de comida en que se presentan datos de receta de fármacos. Se paga a un gran número de médicos como "consultores" para hacer presentaciones en tales reuniones. En muchos centros médicos académicos y por ley en algunos estados de Estados Unidos está prohibida la aceptación por los médicos de cualquier regalo, por pequeño que sea, por parte de una compañía farmacéutica. La junta de directores de Investigación Farmacéutica de Fabricantes de Estados Unidos ha adoptado un código más estricto sobre las relaciones con los profesionales asistenciales estadounidenses, que prohíbe la distribución de objetos no educativos; también prohíbe que los representantes de ventas de compañías obsequien comidas en restaurantes a los profesionales asistenciales y exige a las compañías asegurar que sus representantes conozcan leyes y normas que rigen las interacciones con dicho tipo de profesionales.

EXPLOTACIÓN O "IMPERIALISMO MÉDICO"

Existe preocupación respecto al grado en que las leyes de protección de patentes en Estados Unidos y Europa han restringido el acceso a fármacos que pueden salvar la vida en países en vías de desarrollo. El desarrollo galénico de nuevos fármacos es una tarea costosa y por ello las inversiones del sector privado en la innovación farmacéutica se han orientado naturalmente a productos que tienen mercados lucrativos en países ricos como Estados Unidos, que combinan la protección de patentes con una economía de libre mercado. Para disminuir costos, las compañías cada vez más frecuentemente prueban sus medicamentos experimentales fuera de Estados Unidos y de la Unión Europea, en países como China, India y México, en que hay menor normatividad y un acceso más fácil a gran número de pacientes. Si se logra que un fármaco obtenga la aprobación de mercadotecnia, los consumidores en tales países a menudo no podrán pagar el costo de los fármacos.

Algunas personas con responsabilidad ética han argumentado que tal práctica viola el principio de justicia expresado organizadamente en el Informe Belmont (1979) que declara que "la investigación no debe incluir indebidamente a personas de grupos que posiblemente no se encuentren entre los beneficiarios de aplicaciones ulteriores de la investigación". Por el contrario, hacer estas investigaciones en países en desarrollo a menudo pone al descubierto la atención médica necesaria a poblaciones con deficiencias asistenciales.

RESPONSABILIDAD LEGAL

Las leyes de responsabilidad legal de productos tienen como fin proteger a los consumidores de fármacos defectuosos. Las compañías farmacéuticas pueden ser demandadas por algún diseño o elaboración defectuosa, prácticas propagandísticas engañosas, violación de exigencias normativas y el hecho de no advertir a los consumidores los riesgos conocidos. Las demandas de la "falta de advertencia precautoria" se pueden hacer contra fabricantes de fármacos, incluso si los productos fueron aprobados por la FDA. Con frecuencia cada vez mayor, los tribunales han fallado que las compañías que venden fármacos con receta directamente a los consumidores, son las responsables cuando estas propagandas no señalan de manera adecuada las precauciones de posibles efectos adversos.

Los pacientes lesionados tienen el derecho de buscar reparaciones legales, pero los efectos negativos de demandas sobre culpabilidad respecto a productos contra compañías farmacéuticas, pueden ser considerables. En primer lugar, el temor de culpabilidad puede hacer que las compañías farmacéuticas sean demasiado cautas en cuanto a pruebas, lo

cual retrasaría el acceso al fármaco. En segundo lugar, el costo de los medicamentos aumenta para los consumidores si las compañías farmacéuticas prolongan la duración y el número de pruebas que realizan para identificar incluso los riesgos de menor cuantía, y cuando los organismos normativos incrementan el número o la intensidad de revisiones reguladoras. En tercer lugar, los costos excesivos de responsabilidad legal desincentivan la obtención de *fármacos sin interés comercial*, es decir, productos que benefician a un corto número de pacientes. Cabría preguntarse si las compañías farmacéuticas son culpables de no advertir anticipadamente a los consumidores después de que se cumplieron todas las normas y la FDA aprobó el producto, pero no se detectaron los efectos adversos porque fueron raros o por la presencia de otro factor de confusión. La única forma de detectar "todos" los efectos adversos que pudiera tener un fármaco es distribuirlo comercialmente, es decir, realizar un estudio de fase IV en seres humanos, o por observación de los pacientes tratados. Esta fricción básica entre los pacientes y el riesgo pecuniario de obtención y perfeccionamiento de un fármaco al parecer no se resolverá pronto, salvo sobre bases individuales, es decir, caso por caso.

En Estados Unidos, la Suprema Corte recrudeció todavía más estos problemas espinosos en 2009 con el litigio *Wyeth vs Levine*. Un paciente (Levine) presentó gangrena de un brazo después de la administración arterial inadvertida del fármaco prometazina. El personal sanitario había intentado administrar el medicamento por bolo intravenoso. Las instrucciones precautorias aprobadas por la FDA respecto al fármaco *no recomendaban* la administración por bolo intravenoso, pero no la prohibían. Los tribunales estatales y después la Suprema Corte sostuvieron que el personal sanitario *y la compañía* fueron culpables de daños. La aprobación de las instrucciones del fabricante por parte de la FDA al parecer no protege a una compañía de demandas de culpabilidad, ni impide que estados individuales impongan normas más estrictas que las exigidas por el gobierno federal.

COMPARACIÓN ENTRE FÁRMACOS DE IMITACIÓN Y LOS DE INNOVACIÓN VERDADERA: EL RITMO DE DESARROLLO DE FÁRMACOS NUEVOS

Los "fármacos por imitación" comprenden los productos con estructura similar a otro medicamento presente en el mercado. Se les ha dado otros nombres coloquiales como *derivados*, *modificaciones moleculares* y *complementarios*. En algunos casos un fármaco imitativo está hecho de una molécula diferente obtenida deliberadamente por una compañía competidora, para compartir el mercado de la compañía que ya tenía fármacos en él. Si el mercado de una clase de medicamentos es particularmente grande, algunas compañías lo pueden compartir y recibir ganancias. Otros fármacos imitativos son resultado de coincidencias de varias compañías que obtienen y refinan productos simultáneamente, desconocedoras de aquellos que serán aprobados para su venta.

Algunos fármacos imitativos son presentaciones con modificaciones mínimas del fármaco propio de la compañía, envasados y anunciados como si realmente se tratara de un producto nuevo. Ejemplo de ello es de fármacos contra pirosis como el esomeprazol, distribuido por la misma compañía que fabrica el omeprazol. Este último es una mezcla de dos estereoisómeros; el esomeprazol contiene solamente uno de los isómeros y se elimina con menor rapidez.

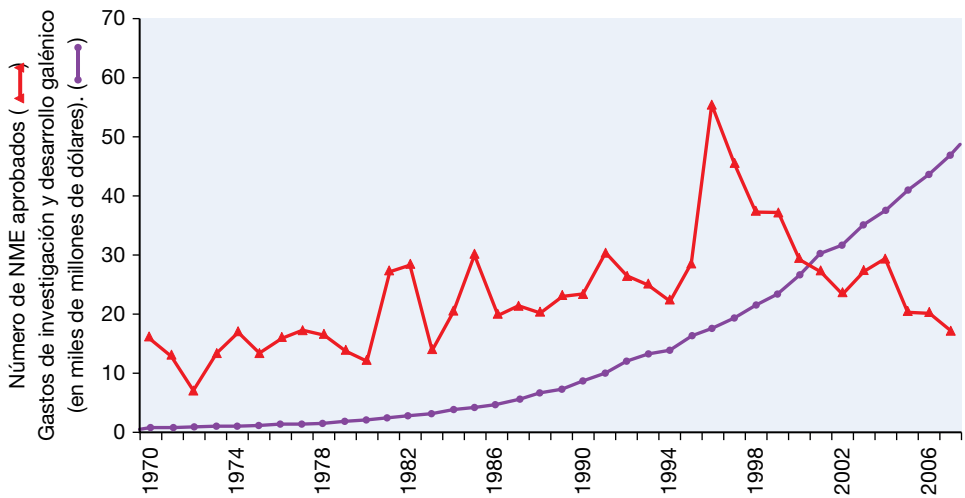


Figura 1-2 *El costo de la invención de medicamentos aumenta en grado extraordinario en tanto que disminuye la productividad.* El punto máximo a mediados del decenio de 1990 fue producto del advenimiento de PDUFA (consúltese el texto), que facilitó la eliminación de trabajo atrasado.

La obtención del esomeprazol generó un nuevo periodo de exclusividad de mercadotecnia, a pesar de que se distribuían las versiones genéricas del omeprazol, como congéneres comerciales de omeprazol/esomeprazol.

Se han planteado críticas válidas contra los fármacos de imitación. En primer lugar, el énfasis excesivo en las ganancias puede ahogar las innovaciones verdaderas. De los 487 productos aprobados por la FDA entre 1998 y 2003, sólo 67 de ellos (14%) fueron considerados por parte de la FDA como nuevas entidades moleculares. En segundo lugar, algunos productos de imitación son más caros que las versiones originales que buscan sustituir, lo cual incrementa el costo de la atención clínica sin generar el beneficio correspondiente a los pacientes. A pesar de ello, en el caso de algunos enfermos, los productos de imitación pueden tener mayor eficacia o menos efectos adversos o estimular el cumplimiento con el régimen terapéutico. Por ejemplo, el fármaco de imitación que puede ser administrado una vez al día y no con mayor frecuencia, situación que es de uso más fácil y alienta el cumplimiento de las órdenes médicas. Algunos fármacos de imitación tienen gran valor adicional desde el punto de vista de negocios y médicos. La atorvastatina fue el séptimo estatínico introducido en el mercado; más tarde se tornó el fármaco más vendido en el mundo. En la actualidad se cuenta con versiones farmacológicas o comunes de la sinvastatina y han disminuido las ventas de la atorvastatina. Si en vez de la atorvastatina de nombre registrado se usara la sinvastatina con nombre común se ahorrarían miles de millones de dólares quizá con poca pérdida del beneficio haciendo ajustes adecuados de dosis.

Los críticos argumentan que las compañías farmacéuticas no son innovadoras y no asumen riesgos y que, todavía más, el progreso médico en realidad se retrasa porque se concentran excesivamente en productos de imitación. La figura 1-2 resume algunos de los hechos que están en la base de este argumento y otros más. Sin duda, en los últimos diez años hubo un número cada vez menor de nuevas entidades moleculares que fueron aprobadas por la FDA, a pesar de la inversión enorme de la industria farmacéutica en investigaciones y desarrollo galénico de productos; esta diferencia de intereses se produjo en una fecha en que florecía la química por combinación, se establecía la secuencia del genoma humano, se desarrollaban técnicas altamente automatizadas de detección sistemática, y las nuevas técnicas de biología molecular y genética aportaban nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de enfermedades humanas. A pesar de sus innovaciones y resultados excelentes (por ej., insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina y anticuerpos monoclonales contra moléculas blanco extracelulares), las compañías de biotecnología, en la comparación final, no han sido más eficientes a nivel de la invención y el descubrimiento de fármacos que las grandes compañías farmacéuticas tradicionales.

Es necesario revertir las tendencias que se observan en la figura 1-2. La ruta actual no se orienta a favor de las compañías existentes, que enfrentan una ola de expiración de patentes en los próximos años. Se han planteado argumentos, algunos casi contrarios a la intuición, que la obtención de muchos fármacos más dirigidos e individualizados con base en una nueva generación de técnicas de diagnóstico molecular y mayores conocimientos de la enfermedad en pacientes individuales, mejoraría la asistencia médica y la supervivencia de compañías farmacéuticas. Por último, siguen siendo nuevos muchos de los progresos en genética y biología molecular, particularmente cuando se miden en el esquema cronológico necesario para el desarrollo galénico. Cabe esperar que la moderna medicina molecular incluirá la creación de tratamientos más eficaces y específicos para un conjunto cada vez más amplio de enfermedades humanas.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman en línea en www.AccessMedicine.com.

capítulo 2

Farmacocinética: la dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos

La absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y eliminación (ADME) de los fármacos son los procesos de la *farmacocinética* (figura 2-1). La comprensión y el uso de los principios farmacocinéticos incrementan la probabilidad de éxito terapéutico y reducen la incidencia de efectos farmacológicos secundarios en el cuerpo.

FACTORES FISICOQUÍMICOS EN LA TRANSFERENCIA DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco incluyen su paso a través de las membranas celulares. Los mecanismos por los que los fármacos cruzan las membranas y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en esta transferencia son cruciales para comprender la disposición de los fármacos en el cuerpo humano. Las características de un compuesto que predicen su desplazamiento y disponibilidad en los sitios de acción son su peso molecular; características estructurales; el grado de ionización; la solubilidad relativa en lípidos de sus formas ionizada y no ionizada, y su unión con proteínas séricas e hísticas. Aunque las barreras al movimiento de los fármacos pueden ser una capa sencilla de células (p. ej., epitelio intestinal) o varias capas de células y la proteína extracelular relacionada (p. ej., piel), la membrana plasmática es la barrera frecuente a la distribución del fármaco.

La membrana plasmática está formada por una doble capa de lípidos anfipáticos, con sus cadenas hidrocarbonadas orientadas hacia el centro de la doble capa para formar una fase hidrófoba continua, con sus cabezas hidrófilas dirigidas al exterior. Las moléculas de lípidos individuales en la doble capa varían con la membrana en particular y pueden moverse hacia los lados y organizarse con colesterol (p. ej., esfingolípidos) y conferir así a la membrana propiedades como fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica e impermeabilidad relativa a moléculas polares. Las proteínas de la membrana incrustadas en la bicapa sirven como anclas estructurales, receptores, conductos iónicos o transportadores para comunicarse con las vías de señalización eléctrica o química y proporcionar blancos selectivos para las acciones farmacológicas. Las membranas son estructuras muy ordenadas y divididas en compartimientos. En

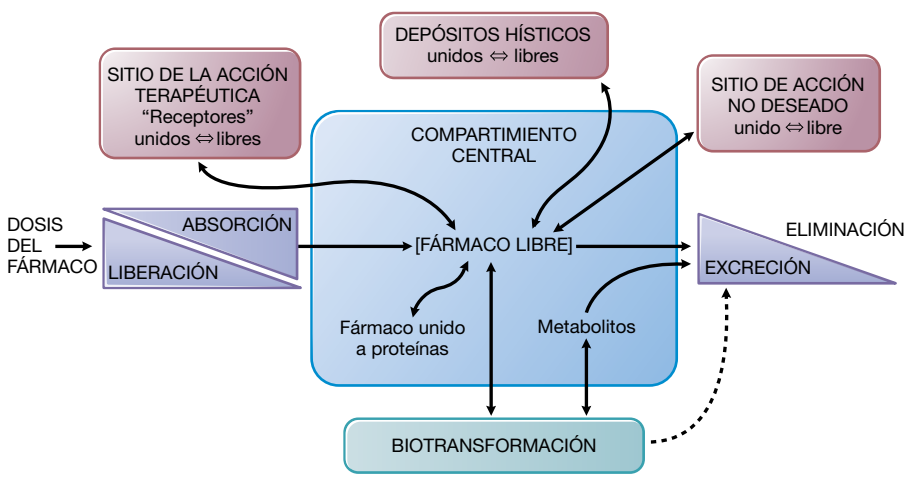


Figura 2-1 *Interrelación de la absorción, distribución, unión, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción.* No se muestran la posible distribución y unión de metabolitos en relación con sus acciones potenciales en los receptores.

ocasiones, las proteínas de la membrana se vinculan con caveolina y quedan atrapadas en caveolas, se excluyen de las caveolas o se organizan en dominios de señalización ricos en colesterol y esfingolípido que no contienen caveolina ni otras proteínas del andamiaje (o sea, balsas lipídicas). Las membranas celulares son relativamente permeables al agua, ya sea por difusión o por el flujo impulsado por diferencias hidrostáticas u osmóticas a ambos lados de la membrana; el flujo neto del agua puede llevar consigo fármacos de molécula pequeña (< 200 Da). El paso paracelular por los espacios intercelulares es lo bastante grande como para que la transferencia a través del endotelio capilar esté limitada por el flujo sanguíneo (figura 2-2). Los capilares del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) y diversos tejidos epiteliales tienen uniones herméticas. La transferencia por flujo es limitada cuando la masa molecular del soluto es mayor de 100-200 Da. Por consiguiente, la mayoría de los fármacos lipófilos debe pasar por la membrana celular misma (figura 2-2) mediante procesos pasivos y activos.

TRANSPORTE PASIVO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA. En el transporte pasivo, la molécula del fármaco suele penetrar por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a su solubilidad en la bicapa lipídica. Esta transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto entre lípidos y agua del fármaco y a la de superficie de la membrana expuesta al fármaco. Una vez que se alcanza un estado estable (equilibrio), la concentración del fármaco libre es la misma en ambos lados de la membrana siempre y cuando el fármaco no sea un electrólito. En los compuestos iónicos, las concentraciones estables dependen del gradiente electroquímico del ion y las diferencias en el pH a través de la membrana, que modifican el estado de ionización de la molécula de manera desigual en ambos lados de la membrana.

ELECTRÓLITOS DÉBILES E INFLUENCIA DEL pH. Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución en su forma no ionizada liposoluble y difusible, y la especie ionizada lipoinsoluble no difusible. La distribución transmembrana de un electrólito débil depende de su pK_a y el gradiente de pH a través de la membrana. El pK_a es el pH en el que la mitad del fármaco (ácido débil o electrólito base) se encuentra en su forma ionizada. La proporción entre el fármaco no ionizado y el ionizado en cualquier pH determinado puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\log \frac{[\text{forma protonada}]}{[\text{forma no protonada}]} = pK_a - pH \qquad \text{(ecuación 2-1)}$$

La ecuación 2-1 correlaciona el pH del medio que rodea al fármaco y la constante de disociación ácida (pK_a) de esta última con la relación entre las formas protonada (HA o BH^+) y no protonada (A^- o B), en la que $HA \leftrightarrow A^- + H^+$ ($K_a = [A^-][H^+]/[HA]$) describe la disociación de un ácido y $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$ ($K_a = [B][H^+]/[BH^+]$) indica la disociación de la forma protonada de una base. En equilibrio, un fármaco ácido se acumula en el lado más básico de la membrana y uno básico en el lado más ácido. Este fenómeno, conocido como *atrapamiento iónico*, es un proceso importante en la distribución de fármacos (figura 2-3).

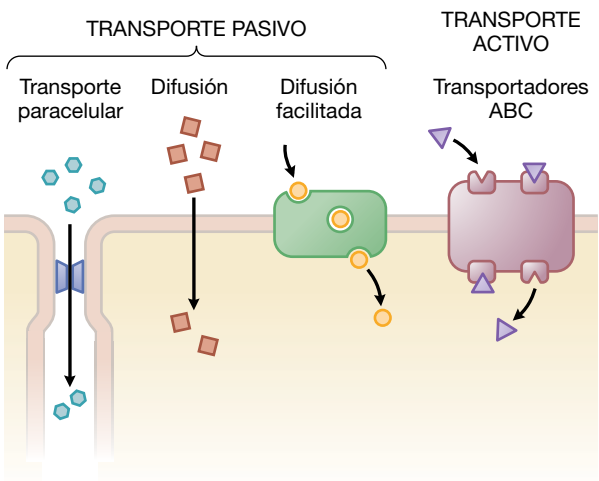


Figura 2-2 *Variedad de las formas en que los fármacos se desplazan a través de las barreras celulares por todo el cuerpo.* Véanse los detalles en la figura 5-4.

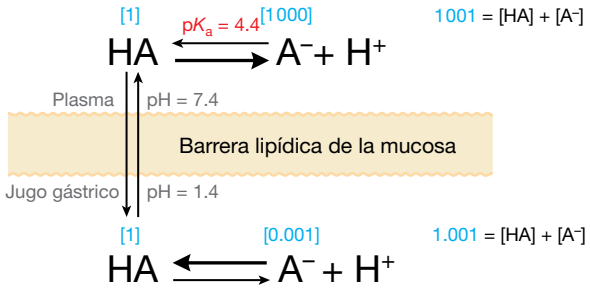


Figura 2-3 *Influencia del pH en la distribución de un ácido débil* ($pK_a = 4.4$) *entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera lipídica*. La disociación del ácido débil en el plasma (pH 7.4) y el ácido gástrico (pH 1.4). La forma sin carga, HA, se equilibra a través de la membrana. Los números azules entre corchetes muestran las concentraciones relativas de HA y A^- calculadas con la ecuación 2-1.

TRANSPORTE DE MEMBRANA MEDIADO POR TRANSPORTADOR. El *transporte activo* y la *difusión facilitada* son procesos mediados por un transportador. Los transportadores con importancia farmacológica median la captación o la salida del compuesto y a menudo facilitan el transporte vectorial a través de células polarizadas. Un transportador de salida importante es la glucoproteína P, codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos-1 (*MDR1*) (cuadro 5-4). La glucoproteína P localizada en los enterocitos limita la absorción de algunos fármacos administrados por vía oral porque exporta compuestos hacia la luz del tubo digestivo después de su absorción. La glucoproteína P también puede conferir resistencia a algunos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer (capítulos 60-63). En el capítulo 5 se describen con detalle los transportadores y su función en la acción farmacológica.

ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Absorción es el movimiento de un fármaco desde su sitio de administración al compartimiento central (figura 2-1). En las formas posológicas sólidas, primero es necesario que se disuelva la tableta o cápsula, liberando así el fármaco. El médico considera sobre todo la biodisponibilidad, no la absorción. La *biodisponibilidad* describe la fracción del fármaco que llega a su sitio de acción o a un líquido corporal del cual el medicamento tenga acceso a su sitio de acción.

Por ejemplo, un fármaco administrado por vía oral debe absorberse primero del tubo digestivo, pero es posible que la absorción neta esté limitada por las características de la forma de administración, las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, el metabolismo intestinal y por la exportación hacia la luz intestinal. A continuación, el fármaco absorbido pasa por el hígado, donde puede haber metabolismo y excreción biliar antes que el compuesto llegue a la circulación sistémica. Por tanto, es posible que una parte del fármaco administrado y absorbido se inactive o desvíe en el intestino y el hígado antes que pueda llegar a la circulación general para distribuirse a sus sitios de acción. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado y el intestino para el fármaco es grande, la biodisponibilidad se reduce de manera sustancial (*efecto de primer paso*). Esta disminución de la disponibilidad está en función del sitio anatómico en donde ocurre la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad (véase más adelante), por lo que la selección de la vía de administración debe basarse en el conocimiento de tales situaciones.

ADMINISTRACIÓN ORAL (ENTERAL) Y ADMINISTRACIÓN PARENTERAL. En el cuadro 2-1 se comparan algunas características de las principales vías usadas para obtener un efecto sistémico del fármaco.

La *ingestión oral* es el método más frecuente para administrar un fármaco. También es el más seguro, más conveniente y más económico. Sus desventajas incluyen la absorción limitada de algunos fármacos por sus características físicas (p. ej., baja solubilidad en agua o escasa permeabilidad de la membrana), vómito causado por la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos fármacos por las enzimas digestivas o el pH gástrico bajo, irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimento u otros fármacos y la necesidad de cooperación por parte del paciente. Además, es posible que en el tubo digestivo los fármacos se metabolicen por acción de enzimas de la flora intestinal, la mucosa o el hígado antes de llegar a la circulación general.

La *inyección parenteral* de fármacos tiene ventajas distintivas sobre la administración oral. En algunos casos, la administración parenteral es esencial para suministrar el fármaco en su forma activa, como en el caso de los anticuerpos monoclonales. Por lo regular, la disponibilidad es más rápida, extensa y predecible cuando un compuesto

Cuadro 2-1

Algunas características de las vías frecuentes de administración farmacológica.[a]

VÍA	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Intravenosa	Evita la absorción. Posibles efectos inmediatos. Adecuada para volúmenes grandes o mezclas complejas.	Valiosa para uso urgente. Permite titular la dosis. Casi siempre es necesario para fármacos con MW alto (péptidos, proteínas).	Mayor riesgo de efectos secundarios. Como regla, deben inyectarse despacio las soluciones. No adecuada para soluciones oleosas o sustancias poco solubles.
Subcutánea	Pronta para solución acuosa. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito.	Adecuada para algunas suspensiones poco solubles e implantes de liberación lenta.	No adecuada para volúmenes grandes. Posibilidad de dolor o necrosis por irritantes.
Intramuscular	Pronta para solución acuosa. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito.	Adecuada para volúmenes moderados, vehículos oleosos y algunos irritantes. Adecuada para autoaplicación (p. ej., insulina).	Contraindicada si se usan anticoagulantes. Puede interferir con la interpretación de ciertas pruebas diagnósticas (p. ej., creatina cinasa).
Oral	Variable, depende de muchos factores (véase el texto).	La más conveniente y económica; casi siempre es más segura.	Requiere observancia del paciente. Posibilidad de biodisponibilidad errática e incompleta.

[a] Véase el texto respecto a la revisión y otras vías.

se administra por inyección; puede administrarse la dosis efectiva con más exactitud. La administración parenteral puede ser necesaria en el tratamiento urgente y cuando el sujeto está inconsciente, no coopera o no puede retener nada administrado por vía oral; aunque también tiene desventajas: debe mantenerse la asepsia, sobre todo cuando se administran fármacos durante cierto tiempo (p. ej., administración intravenosa o intratecal); la inyección puede causar dolor; y a veces es difícil que los pacientes se apliquen por sí solos las inyecciones cuando es necesaria la automedicación.

ADMINISTRACIÓN ORAL. La absorción en el tubo digestivo está regida por factores como el área de superficie para absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción, el estado físico del fármaco (forma posológica en solución, suspensión o sólida), hidrosolubilidad y concentración en el sitio en que se absorbe. En fármacos que se administran en forma sólida, la rapidez de disolución puede ser el factor limitante de su absorción. Como la mayor parte de los fármacos se absorbe en el tubo digestivo por difusión pasiva, la absorción se favorece cuando el fármaco se encuentra en la forma no ionizada y más lipófila. Con base en el concepto de partición por pH (figura 2-3) se prevería que los fármacos que son ácidos débiles se absorberían mejor en el estómago (pH 1-2) que en la parte proximal del intestino (pH 3-6), y viceversa para las bases débiles. Sin embargo, el epitelio gástrico está recubierto con una gruesa capa de moco y su superficie es pequeña; en cambio, las vellosidades de la parte proximal del intestino conforman una superficie enorme (~ 200 m^2). Por esa razón, la fracción absorbida de un fármaco será mayor en el intestino que en el estómago incluso cuando el agente se encuentre predominantemente ionizado en el intestino y altamente no ionizado en el estómago. En consecuencia, es probable que cualquier factor que acelere el vaciamiento gástrico incremente el índice de absorción de un medicamento, en tanto que cabe esperar que todo factor que lo retrase tenga el efecto opuesto. El ritmo del vaciamiento gástrico depende de muchos factores, que incluyen el contenido calórico de los alimentos; volumen, osmolalidad, temperatura y pH del líquido ingerido; variación diurna e interpersonal; estado metabólico (reposo o ejercicio), y la temperatura ambiental. En las mujeres el vaciamiento gástrico también se modifica por los efectos del estrógeno (en comparación con los varones es más lento en las mujeres premenopáusicas y las que toman tratamiento de reemplazo estrogénico).

Los fármacos que se destruyen con las secreciones gástricas y el pH bajo, o que causan irritación gástrica, a veces se administran en formas con cubierta entérica que impide su disolución en el contenido gástrico ácido. Las cubiertas

entéricas son útiles para fármacos como el ácido acetilsalicílico, que puede causar irritación gástrica, y para llevar un fármaco como la mesalamina hasta los sitios de acción en el íleon y el colon (figura 47-4).

Preparaciones de liberación controlada. El ritmo de absorción de un fármaco administrado en forma de tableta u otra formulación sólida oral depende en parte de su tasa de disolución en los líquidos gastrointestinales. Esta es la base para las preparaciones farmacéuticas de *liberación controlada, liberación extendida, liberación sostenida* y *acción prolongada* que se diseñan para permitir la absorción uniforme y lenta de un fármaco durante 8 h o más. Las ventajas potenciales de tales preparaciones son la reducción en la frecuencia de administración con respecto a las formas de administración convencional (a menudo con mejor observancia del paciente), mantenimiento del efecto terapéutico durante la noche y disminución en la incidencia o intensidad de efectos indeseables (al amortiguar los picos en la concentración farmacológica) y las concentraciones no terapéuticas del compuesto (al eliminar los descensos máximos en la concentración) que ocurren a menudo con el uso de formulaciones de liberación inmediata. Las preparaciones de liberación controlada son las más apropiadas para fármacos con semivida corta ($t_{½}$ < 4 h) o en grupos de pacientes específicos, como los que reciben antiepilépticos.

Administración sublingual. El drenaje venoso de la boca llega a la vena cava superior, evita el paso por la circulación portal, por lo que protege al fármaco del metabolismo rápido intestinal y de primer paso en el hígado. Por ejemplo, la nitroglicerina (capítulo 27) es eficaz cuando se retiene debajo de la lengua porque es un compuesto no aniónico y con liposolubilidad muy elevada.

ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA. La absorción de fármacos que penetran la piel intacta depende de la superficie sobre la que se aplican y de su liposolubilidad (véase capítulo 65). La absorción sistémica de los fármacos es mucho más fácil a través de la piel lesionada, quemada o desnuda. Los efectos tóxicos se deben a la absorción a través de la piel de sustancias muy liposolubles (p. ej., un insecticida liposoluble en un solvente orgánico). La absorción a través de la piel puede intensificarse si el fármaco se suspende en un vehículo oleoso para frotar la preparación en la piel. Puede recurrirse a la hidratación de la piel con un vendaje oclusivo para facilitar la absorción. Cada vez están más disponibles los parches tópicos de liberación controlada, como los que tienen nicotina para la abstinencia de tabaco, escopolamina para la cinetosis, nitroglicerina para la angina de pecho, testosterona y estrógeno para el reemplazo hormonal, varios estrógenos y progestinas como anticonceptivos y fentanilo para alivio del dolor.

ADMINISTRACIÓN RECTAL. Casi 50% del fármaco que se absorbe por el recto evita el pasaje por el hígado, reduciendo así el efecto hepático de primer paso. Sin embargo, la absorción rectal puede ser irregular e incompleta, y ciertos fármacos irritan la mucosa rectal.

INYECCIÓN PARENTERAL. Las principales vías de administración parenteral son intravenosa, subcutánea e intramuscular. La absorción desde sitios subcutáneos e intramusculares ocurre por difusión simple, en favor del gradiente del depósito del fármaco al plasma. La velocidad se limita por el área de las membranas capilares absorbentes y la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los conductos acuosos relativamente grandes en la membrana endotelial explican la difusión indiscriminada de moléculas, cualquiera que sea su solubilidad en lípidos. Las moléculas más grandes, como las proteínas, entran despacio a la circulación mediante los conductos linfáticos. Los fármacos administrados a la circulación sistémica por cualquier vía, excepto la intraarterial, están sujetos a la posible eliminación de primer paso en los pulmones antes de su distribución al resto del cuerpo. Los pulmones también sirven como filtro de partículas que se administran por vía intravenosa y representan una vía de eliminación de sustancias volátiles.

Vía intravenosa. La inyección intravenosa de fármacos evita factores importantes para la absorción porque la biodisponibilidad es completa y rápida. Asimismo, se controla el aporte del medicamento, que se obtiene con una precisión y rapidez que no son posibles con otro procedimiento. Ciertas soluciones irritantes sólo pueden administrarse en esta forma, porque si se inyecta el fármaco con lentitud la sangre lo diluye bastante.

La administración intravenosa tiene ventajas y desventajas. Cuando se obtienen concentraciones altas pasajeras de un fármaco o su vehículo en el plasma y los tejidos pueden ocurrir reacciones desfavorables. En algunas circunstancias terapéuticas es conveniente administrar un fármaco mediante inyección en bolo (p. ej., activador del plasminógeno hístico) y en otros casos es aconsejable inyectar un fármaco con lentitud (p. ej., antibióticos). La administración intravenosa de fármacos amerita vigilancia estrecha de la respuesta del paciente; una vez que se inyecta el medicamento, a menudo no hay vuelta atrás. Las inyecciones intravenosas repetidas dependen de la capacidad para mantener una vena permeable. No deben administrarse por esta vía fármacos en un vehículo oleoso, que precipiten constituyentes sanguíneos o destruyan los eritrocitos ni combinaciones de medicamentos que formen precipitados.

Subcutánea. Un fármaco sólo se inyecta en un sitio subcutáneo cuando no irrita los tejidos; de lo contrario, pueden ocurrir dolor intenso, necrosis y esfacelo hístico. Después de una inyección subcutánea, el ritmo de absorción del fármaco suele ser suficientemente constante y lento para proporcionar un efecto prolongado. Más aún, es posible alterar de manera intencional el periodo de absorción de un medicamento, como se logra con la insulina mediante el tamaño de la partícula, complejos proteínicos y el pH. La incorporación de un vasoconstrictor en la solución de un fármaco que va a inyectarse por vía subcutánea también retrasa su absorción. Un fármaco implantado bajo la piel

en forma de tableta sólida se absorbe con lentitud durante un periodo de semanas o meses; algunas hormonas (p. ej., anticonceptivos) se administran con eficacia de esta manera.

Intramuscular. Los fármacos en solución acuosa se absorben con rapidez después de su inyección intramuscular según el índice del flujo sanguíneo en el sitio en que se inyecta. Ello puede regularse en cierto grado mediante calor o masaje local, o ejercicio. Generalmente la velocidad de absorción de un preparado acuoso es más rápida si se inyecta en el deltoides o el vasto externo que cuando se aplica en el glúteo mayor. En mujeres, la velocidad es en particular lenta cuando se inyecta en este último músculo. Esto se atribuye a la diferencia en la distribución de la grasa subcutánea en varones y mujeres, y a que la grasa tiene una perfusión relativamente pobre. Un fármaco puede absorberse de manera lenta y constante del sitio intramuscular cuando se inyecta en solución oleosa, o en varios otros vehículos de depósito.

Intraarterial. En ocasiones, un compuesto se inyecta de manera directa en una arteria para localizar su efecto en un tejido u órgano particular, como en el tratamiento de los tumores hepáticos y los cánceres de cabeza y cuello. Los agentes diagnósticos a veces se administran por esta vía (p. ej., albúmina humana sérica marcada con tecnecio).

Intratecal. Las barreras hematoencefálica y la que separa la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) impiden o retardan con frecuencia la penetración de fármacos en el sistema nervioso central (SNC). Por esta razón, cuando se desea obtener efectos locales y rápidos en las meninges o el eje cefalorraquídeo, se inyectan en ocasiones los fármacos directamente en el espacio raquídeo subaracnoideo. Los tumores encefálicos pueden tratarse mediante la administración intraventricular directa de medicamentos.

ABSORCIÓN PULMONAR. Los fármacos gaseosos y volátiles pueden inhalarse y absorberse a través del epitelio pulmonar y las mucosas de las vías respiratorias. Por este medio, es rápido el acceso a la circulación porque la superficie pulmonar es grande. Además, las soluciones de los fármacos pueden atomizarse y se inhalan las finas gotas en el aire (aerosol). Las ventajas incluyen la absorción casi instantánea de un compuesto a la sangre, la prevención de la pérdida por el primer paso hepático y en el caso de la enfermedad pulmonar, la aplicación local del fármaco en el sitio de acción deseado (capítulos 19 y 36).

APLICACIÓN TÓPICA

Mucosas. Se aplican fármacos en las mucosas conjuntival, nasofaríngea, bucofaríngea, vaginal, de colon, uretra y vejiga principalmente por sus efectos locales.

Ojo. Se utilizan fármacos oftálmicos de aplicación tópica por sus efectos locales (capítulo 64).

BIOEQUIVALENCIA

Los medicamentos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y son idénticas su potencia o concentración, presentación y vía de administración. Dos productos farmacéuticamente equivalentes se consideran *bioequivalentes* cuando las velocidades y grados de biodisponibilidad del principio activo en ambos productos no difieren significativamente en condiciones de prueba adecuadas. Sin embargo, el nombre comercial y las formas genéricas del mismo fármaco no siempre son equivalentes desde el punto de vista legal; las demandas legales que han tenido éxito contra los fabricantes de marcas comerciales han fallado contra los productores de las formas genéricas equivalentes (véanse los casos recientes referentes a Phenergan y la prometazina genérica). La prescripción de medicamentos de marca frente a los genéricos se describe con más detalle en relación con la nomenclatura farmacológica y la elección del nombre del medicamento cuando se escriben prescripciones (apéndice I).

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Después de su absorción o administración sistémica en el torrente sanguíneo, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular según sus propiedades fisicoquímicas particulares. El gasto cardiaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen de tejido determinan velocidad de "llegada" y la posible cantidad de medicamento que se distribuye en los tejidos. Al inicio, la mayor parte del fármaco la reciben el hígado, riñones, encéfalo y otros órganos altamente perfundidos, en tanto que el aporte es mucho más lento a la mayor parte de las vísceras, la piel y la grasa. Esta segunda fase de distribución quizá requiera minutos a varias horas antes que se equilibre la concentración del fármaco en el tejido con la de la sangre. La segunda fase incluye una fracción mucho más grande de la masa corporal (p. ej., músculo) que la fase inicial y suele corresponder a la mayor parte de la distribución extravascular del medicamento. Con excepciones como el cerebro, la difusión de un fármaco al líquido intersticial ocurre en poco tiempo por la naturaleza tan permeable de la membrana endotelial capilar. En consecuencia, la distribución en los tejidos depende del reparto del fármaco entre la sangre y el tejido particular.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS. Muchos fármacos circulan en el torrente sanguíneo unidos de manera reversible a proteínas del plasma. La albúmina es un transportador importante para fármacos ácidos; la glucoproteína ácida α_1 une fármacos básicos. El enlace inespecífico a otras proteínas plasmáticas suele ser mucho menos frecuente. La unión casi siempre es reversible. Además, ciertos fármacos pueden unirse a proteínas que funcionan como proteínas transportadoras de hormonas específicas, por ejemplo, la unión de estrógenos o testosterona a la globulina transportadora de hormonas sexuales, o la unión de hormona tiroidea a la globulina transportadora de tiroxina.

La fracción del fármaco total en plasma que se une está determinada por su concentración, la afinidad de los sitios de unión para el fármaco y el número de estos últimos. En la mayor parte de los medicamentos, el rango de concentraciones terapéuticas es limitado; en consecuencia, la magnitud de la unión y de la fracción libre son relativamente constantes. El grado de unión a las proteínas plasmáticas puede afectarse por factores relacionados con enfermedades (p. ej., hipoalbuminemia). Las afecciones que causan una respuesta de fase aguda (p. ej., cáncer, artritis, infarto del miocardio y enfermedad de Crohn) aumentan las concentraciones de glucoproteína ácida α_1 e incrementan la unión de fármacos básicos. Los cambios en la unión con proteínas causados por enfermedades e interacciones entre los fármacos que tienen relevancia clínica, sobre todo para un pequeño subgrupo de fármacos de eliminación acelerada con índice terapéutico estrecho que se administran por vía intravenosa, como la lidocaína. Cuando hay cambios en la unión con proteínas plasmáticas, el fármaco libre se equilibra con rapidez en todo el cuerpo y sólo se produce un cambio significativo transitorio en la concentración plasmática libre. Sólo los fármacos que tienen una relación casi instantánea entre la concentración plasmática libre y el efecto (p. ej., antiarrítmicos) muestran un efecto mensurable. Por tanto, las concentraciones plasmáticas del fármaco libre muestran cambios significativos sólo cuando hay suministro del compuesto o eliminación del fármaco libre como consecuencia del metabolismo o el transporte activo. Un problema más frecuente derivado de la competencia de los fármacos por los sitios para unión con proteína es la mala interpretación de las concentraciones medidas de los medicamentos en el plasma, ya que la mayoría de las pruebas no distinguen entre el fármaco libre y el unido.

La unión de un fármaco a proteínas plasmáticas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción porque sólo el fármaco libre se encuentra en equilibrio a través de las membranas. Por consiguiente, una vez que se logra una distribución equilibrada, la concentración de fármaco libre activo en el agua intracelular es igual a la del plasma, excepto cuando se lleva a cabo el transporte por medio de transportadores. La unión de un fármaco con proteínas plasmáticas también limita su filtración glomerular. El transporte y metabolismo de un fármaco también está limitado por la unión a proteínas plasmáticas, excepto cuando éstos son especialmente eficientes, y la eliminación del fármaco, calculada sobre la base del fármaco libre, excede al flujo plasmático del órgano.

FIJACIÓN HÍSTICA. Muchos medicamentos se acumulan en los tejidos en concentraciones mayores que en los líquidos extracelulares y la sangre. La unión de fármacos a los tejidos suele llevarse a cabo con componentes celulares como proteínas, fosfolípidos o proteínas nucleares y por lo general es reversible. Una fracción importante del fármaco en el organismo puede unirse en esta forma y servir como un reservorio que prolonga su acción en el mismo tejido o en un sitio distante a través de la circulación. Esta unión y acumulación hística también puede causar toxicidad local.

LA GRASA COMO DEPÓSITO. Muchos fármacos liposolubles se almacenan por solución física en la grasa neutra. En personas obesas, el contenido de grasa del cuerpo puede ser tan alto como de 50%, e incluso en las magras constituye 10% del peso corporal; por consiguiente, la grasa puede servir como un reservorio para fármacos liposolubles. La grasa es un reservorio bastante estable debido a su flujo sanguíneo relativamente bajo.

HUESO. Los antibióticos tetraciclinas (y otros compuestos quelantes de iones metálicos divalentes) y los metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción en la superficie de los cristales óseos, con incorporación final en el entrelazado de cristales. El hueso puede convertirse en reservorio para la liberación lenta de agentes tóxicos, como el plomo o el radio; por tanto, sus efectos pueden persistir mucho después del cese de la exposición. La destrucción local de la médula ósea también puede reducir el flujo sanguíneo y prolongar el efecto de reservorio porque el compuesto tóxico queda sellado fuera de la circulación; esto puede aumentar más el daño local al hueso. Se genera un círculo vicioso en el que mientras mayor es la exposición al agente tóxico, es menor su tasa de eliminación. La adsorción del fármaco en la superficie cristalina del hueso y su incorporación en la celosía de cristales tiene ventajas terapéuticas en la osteoporosis.

REDISTRIBUCIÓN. La terminación del efecto farmacológico después de la suspensión de un medicamento casi siempre se debe al metabolismo y excreción, aunque también puede ser resultado de la redistribución del fármaco de su sitio de acción a otros tejidos o sitios. La redistribución es un factor para terminar el efecto farmacológico, sobre todo cuando se administra una sustancia muy liposoluble que actúa en el cerebro o el sistema cardiovascular rápidamente por vía intravenosa o inhalación, como el anestésico intravenoso tiopental, un compuesto muy liposoluble. Como el flujo sanguíneo cerebral es tan alto, el tiopental alcanza su máxima concentración en el cerebro al minuto siguiente de su inyección intravenosa. Después de terminar la inyección, las concentraciones plasmáticas y cerebrales disminuyen conforme el tiopental se redistribuye a otros tejidos, como el músculo. La concentración del fármaco en el cerebro sigue a la plasmática porque se une poco con los constituyentes cerebrales. Por tanto, el inicio y la terminación del efecto del tiopental son rápidos y ambos tienen relación directa con la concentración del fármaco en el cerebro.

SNC Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR). Las células del endotelio capilar del encéfalo tienen uniones estrechas continuas; en consecuencia, la penetración de un fármaco en este órgano depende más del transporte transcelular que del paracelular. Las características únicas de las células del endotelio capilar del encéfalo y las células gliales pericapilares constituyen la barrera hematoencefálica. En el plexo coroideo existe una barrera similar entre la sangre y el LCR formada por células epiteliales con uniones herméticas entre ellas. En consecuencia, la liposolubilidad de las formas no ionizadas y la fracción libre de un fármaco es un determinante importante de su captación por el encéfalo; es decir, cuanto más lipófilo sea, cruzará la barrera hematoencefálica con mayor facilidad. Los químicos farmacéuticos han usado esta característica para regular el grado de penetración de los fármacos al SNC (p. ej., comparar los antihistamínicos de primera y de segunda generación; capítulo 32). En general, la función de la barrera hematoencefálica está bien conservada, pero la inflamación meníngea y encefálica aumenta la permeabilidad local. Los fármacos también pueden entrar y salir del SNC por acción de transportadores específicos (capítulo 5).

TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE LOS FÁRMACOS. La transferencia de fármacos a través de la placenta tiene una importancia crítica porque pueden causar anomalías en el feto en desarrollo. La liposolubilidad, la magnitud de la unión a las proteínas plasmáticas y el grado de ionización de ácidos y bases débiles son determinantes generales importantes en la transferencia de fármacos a través de la placenta. El plasma fetal es ligeramente más ácido que el materno (pH 7.0-7.2 comparado con 7.4), de manera que los fármacos básicos sufren atrapamiento iónico. El concepto de que la placenta es una barrera absoluta para los fármacos es erróneo, en parte porque también existen varios transportadores de entrada. Hasta cierto grado, el feto está expuesto a todos los medicamentos que consume la madre.

EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos se eliminan del organismo sin cambios o como metabolitos. Con exclusión del pulmón, los órganos excretorios eliminan con mayor eficiencia compuestos polares que sustancias con alta liposolubilidad. En consecuencia, los medicamentos liposolubles no se excretan con facilidad hasta que no se metabolicen en compuestos más polares. Los riñones son los órganos más importantes para la excreción de fármacos y sus metabolitos. La excreción renal del fármaco sin cambios es una vía de eliminación principal para 25 a 30% de los medicamentos administrados a los seres humanos. Las sustancias que se eliminan por las heces son medicamentos administrados por vía oral que no se absorbieron o metabolitos de fármacos excretados por la bilis o secretados directamente al intestino y que no se resorbieron. La excreción de fármacos en la leche materna es importante, no por la cantidad eliminada sino porque las sustancias excretadas pueden afectar al lactante. La excreción pulmonar es importante para la eliminación de los gases anestésicos, sobre todo (capítulo 19).

EXCRECIÓN RENAL. La excreción de fármacos y metabolitos en la orina comprende tres procesos diferentes: filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva. Los cambios en la función global de los riñones suelen afectar los tres procesos en un grado similar. En recién nacidos, la función renal es baja comparada con la masa corporal, pero madura con rapidez en el transcurso de los primeros meses después del nacimiento. Durante la vida adulta, hay una declinación lenta de la función renal, de alrededor de 1% por año, de manera que los pacientes de edad avanzada pueden tener un grado importante de deterioro funcional.

La cantidad de fármaco que penetra en la luz de los túbulos por filtración depende de la tasa de filtración glomerular y el grado de unión plasmática del medicamento; sólo se filtra el fármaco libre. En el túbulo renal proximal, la secreción tubular activa mediada por portador también puede añadir fármaco al líquido tubular (capítulo 5). Los transportadores de membrana, situados principalmente en el túbulo renal distal, son responsables de cualquier resorción activa del medicamento desde la luz tubular hacia la circulación sistémica; sin embargo, en los túbulos proximal y distal, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles se someten a resorción pasiva neta. El gradiente de concentración para la resorción retrógrada es creado por la resorción de agua con Na^+ y otros iones inorgánicos. Debido a que las células tubulares son menos permeables a las formas ionizadas de electrólitos débiles, la resorción pasiva de estas sustancias depende del pH. Cuando la orina tubular se torna más alcalina, aumenta la fracción ionizada de los ácidos débiles que se excretan más rápido y en mayor grado. Cuando la orina tubular se torna más ácida, la fracción ionizada del fármaco se reduce y su excreción también disminuye. La alcalinización y acidificación de la orina tienen efectos opuestos en la eliminación de bases débiles. En el tratamiento de la intoxicación farmacológica, es posible acelerar la excreción de ciertos fármacos mediante la alcalinización o acidificación apropiada de la orina.

EXCRECIÓN BILIAR Y FECAL. Los transportadores presentes en la membrana canalicular del hepatocito (capítulo 5) secretan fármacos y metabolitos de manera activa a la bilis. La P-gp y BCRP (*breast cancer resistance protein*, o ABCG2) transportan una gran cantidad de compuestos liposolubles anfipáticos, mientras que MRP2 participa sobre todo en la secreción de los metabolitos no conjugados de los fármacos (p. ej., conjugados de glutatión, glucurónidos y algunos sulfatos). Por último, los fármacos y metabolitos presentes en la bilis se liberan al intestino durante el proceso digestivo. Más tarde, estos compuestos y metabolitos pueden reabsorberse desde el intestino, lo que en el caso de los metabolitos conjugados, como los glucurónidos, puede requerir antes la hidrólisis enzimática de la flora intestinal. Si este *reciclaje enterohepático* es extenso, puede prolongar mucho la presencia de un fármaco (o toxina) y

sus efectos en el cuerpo antes de su eliminación por otras vías. Por tal razón, los fármacos pueden administrarse por vía oral para unirse con sustancias excretadas en la bilis.

EXCRECIÓN POR OTRAS VÍAS. La excreción de fármacos en el sudor, saliva y lágrimas carece de importancia cuantitativa. La eliminación por estas vías depende sobre todo de la difusión de la forma liposoluble no ionizada de los compuestos a través de las células epiteliales de las glándulas, así como del pH. Los mismos principios se aplican a la excreción de fármacos en la leche materna. Como la leche es más ácida que el plasma, los compuestos alcalinos pueden concentrarse un poco más en este líquido; por el contrario, la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor a la plasmática. Los compuestos no electrolíticos (p. ej., etanol y urea) entran con facilidad a la leche materna y alcanzan la misma concentración que en el plasma, cualquiera que sea el pH de la leche. Por tanto, la administración de fármacos a las mujeres lactantes implica la precaución general de que el lactante se encuentra expuesto en cierta medida al compuesto y sus metabolitos. En ciertos casos, como en el tratamiento con el bloqueador β atenolol, el lactante puede exponerse a cantidades significativas de la sustancia. Aunque la excreción al pelo y la piel carece de importancia, los métodos sensibles para detección de fármacos en estos tejidos tiene relevancia forense.

METABOLISMO DE FÁRMACOS

La mayoría de los fármacos terapéuticos son compuestos lipófilos filtrados por el glomérulo y reabsorbidos a la circulación sistémica durante su paso por los túbulos renales. A fin de que los fármacos y otros xenobióticos se eliminen del organismo, y así terminen sus actividades biológica y farmacológica, es esencial que se metabolicen en metabolitos más hidrófilos. En general, las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos más polares que se eliminan con facilidad del cuerpo. Sin embargo, en algunos casos se producen metabolitos con potente actividad biológica o con propiedades tóxicas. Muchos de los sistemas enzimáticos que transforman los fármacos en metabolitos inactivos también generan metabolitos de compuestos endógenos con actividad biológica, como en la biosíntesis de esteroides.

Los sistemas enzimáticos que intervienen en la biotransformación de fármacos se encuentran principalmente en el hígado. Otros órganos con capacidad metabólica significativa incluyen el tubo digestivo, riñones y pulmones. Los *profármacos* son compuestos sin actividad farmacológica diseñados para maximizar la cantidad de la forma activa que llega a su sitio de acción. Los profármacos inactivos se convierten con rapidez en metabolitos activos, a menudo por hidrólisis de un enlace éster o amida (el capítulo 6 presenta los detalles del metabolismo farmacológico).

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La farmacocinética clínica se basa en la relación que existe entre los efectos farmacológicos de un medicamento y su concentración medible (p. ej., en sangre o plasma). En la mayoría de los casos, la concentración del fármaco en sus sitios de acción se relaciona con su concentración en la circulación sistémica (figura 2-1). El efecto farmacológico resultante puede ser el efecto clínico deseado o un efecto tóxico adverso. Los cuatro parámetros más importantes que regulan la disposición del fármaco son la *biodisponibilidad*, la fracción del compuesto absorbido como tal a la circulación sistémica; el *volumen de distribución*, una medida del espacio aparente en el cuerpo disponible para contener el compuesto basada en la cantidad administrada frente a la que existe en la circulación sistémica; *depuración (eliminación)*, una medida de la eficiencia del cuerpo para eliminar el compuesto de la circulación sistémica, y $t_{½}$ *de eliminación*, una medida de la velocidad con la que se retira el fármaco de la circulación sistémica.

Para algunos fármacos no existe una relación clara o simple entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática, mientras que para otros resulta impráctica la medición de la concentración farmacológica como parte de la vigilancia terapéutica.

ELIMINACIÓN

La depuración (*CL*) constituye el concepto más importante que debe considerarse cuando se planea un esquema racional para administrar un medicamento durante un tiempo prolongado. Por lo general, el médico desea conservar concentraciones de equilibrio de un fármaco dentro de un rango de *ventana terapéutica* que se asocia con la eficacia del tratamiento y una toxicidad mínima para un medicamento determinado. Suponiendo que la biodisponibilidad es completa, la concentración estable del fármaco en el organismo se obtiene cuando la velocidad de eliminación sea igual a la de administración del fármaco (ecuación 2-2). Por consiguiente:

$$\text{Dosificación} = CL \cdot C_{SS} \qquad \text{(ecuación 2-2)}$$

donde *CL* es la depuración del fármaco desde la circulación general y C_{SS} su concentración estable o en equilibrio (estado estacionario). Si se conoce la concentración plasmática o sanguínea del compuesto en equilibrio deseada, la velocidad de depuración farmacológica del paciente dictará la velocidad a la que debe administrarse el medicamento.

Las enzimas metabolizantes y los transportadores no suelen saturarse y en consecuencia la velocidad absoluta de eliminación del fármaco es esencialmente una función lineal (primer orden) de su concentración en el plasma, en donde se elimina del organismo una fracción constante por unidad de tiempo. Cuando se saturan los mecanismos de eliminación de un determinado fármaco la cinética se aproxima al orden cero (el caso del etanol), en la que se elimina una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo. Con la cinética de primer orden, la eliminación (*CL*) varía con la concentración del compuesto, a menudo acorde con la ecuación 2-3:

$$CL = v_m/(K_m + C) \qquad \text{(ecuación 2-3)}$$

en donde K_m es la concentración con la que se alcanza la mitad de la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/volumen) y v_m es igual a la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/tiempo). Por tanto, la eliminación se obtiene en unidades de volumen/tiempo. Esta ecuación es análoga a la de Michaelis-Menten para la cinética enzimática.

La eliminación de un fármaco es la velocidad de eliminación por todas las vías, normalizada para su concentración en algún líquido biológico en el que puede medirse:

$$CL = \text{velocidad de eliminación}/C \qquad \text{(ecuación 2-4)}$$

Por consiguiente, cuando la eliminación es constante, la velocidad de eliminación del fármaco es directamente proporcional a su concentración. Eliminación (depuración) es el volumen de líquido biológico, como sangre o plasma, del cual tendría que removerse por completo el medicamento para que correspondiera a la depuración (p. ej., ml/min/kg). La eliminación puede definirse además como depuración sanguínea (CL_b), depuración plasmática (CL_p) o depuración basada en la concentración del fármaco libre (CL_u), según la medición realizada (C_b, C_p o C_u). La eliminación farmacológica en varios órganos es aditiva. La eliminación del compuesto de la circulación sistémica puede ser resultado de procesos ocurridos en los riñones, el hígado y otros órganos. La división de la velocidad de eliminación de cada órgano por la concentración del fármaco (p. ej., concentración plasmática) proporcionará la eliminación o depuración respectiva por ese órgano. La suma de estas depuraciones separadas equivaldrá a la depuración sistémica:

$$CL_{renal} + CL_{hepática} + CL_{otras} = CL \qquad \text{(ecuación 2-5)}$$

La eliminación sistémica puede determinarse en equilibrio utilizando la ecuación 2-2. Para una dosis única de un fármaco con biodisponibilidad completa y cinética de eliminación de primer orden, la depuración sistémica puede determinarse por balance de masa y la integración de la ecuación 2-4 en función del tiempo:

$$CL = \text{Dosis}/AUC \qquad \text{(ecuación 2-6)}$$

donde *AUC* es el área total bajo la curva que describe la concentración medida del fármaco en la circulación general en función del tiempo (desde cero hasta el infinito) como en la figura 2-6.

Ejemplos. La depuración plasmática del antibiótico cefalexina es 4.3 ml/min/kg, 90% del compuesto se excreta sin cambios en la orina. Para un varón de 70 kg, la eliminación plasmática sería 301 ml/min, la depuración renal realizaría 90% de esta eliminación. En otras palabras, el riñón es capaz de excretar la cefalexina a una tasa tal que el compuesto se elimina (depura) del todo de ~ 270 ml de plasma cada minuto (depuración renal = 90% de la depuración renal). Como por lo general se asume que la depuración permanece constante en un sujeto en condiciones médicas estables (p. ej., sin deterioro agudo de la función renal), la tasa de eliminación de la cefalexina depende de la concentración plasmática de la misma (ecuación 2-4).

El antagonista del receptor adrenérgico β propranolol se elimina de la sangre a una tasa de 16 ml/min/kg (o 1 120 ml/min en un varón de 70 kg), casi sólo por vía hepática. Por tanto, el hígado es capaz de eliminar la cantidad de propranolol contenida en 1 120 ml de sangre en un minuto. Aunque el hígado es el órgano dominante para la eliminación, la depuración plasmática de algunos fármacos rebasa la velocidad del flujo sanguíneo a este órgano. A menudo, esto se debe a que el compuesto se divide con facilidad en los eritrocitos y la velocidad con la que llega al órgano que lo elimina es mucho más alta a la esperada con base en su concentración plasmática. El texto original tiene una descripción más amplia de la depuración en el capítulo 2 y el apéndice II.

ELIMINACIÓN HEPÁTICA. Cuando un fármaco se elimina de forma eficaz de la sangre por procesos hepáticos (metabolismo, excreción o ambos, del fármaco hacia la bilis), su concentración en la sangre que sale del hígado será baja, la tasa de extracción se aproximará a la unidad y su eliminación de la sangre será dependiente del flujo sanguíneo hepático. Los fármacos con depuración hepática eficiente (p. ej., compuestos con depuración sistémica > 6 ml/min/

kg, como diltiazem, imipramina, lidocaína, morfina y propranolol) tienen una tasa de eliminación limitada, no por los procesos hepáticos, sino por la velocidad con la que pueden transportarse en la sangre hasta el hígado.

ELIMINACIÓN RENAL. La depuración renal de un fármaco determina su presencia en la orina. La tasa de filtración de un medicamento depende del volumen de líquido que se filtra en el glomérulo y de su concentración libre en el plasma porque el fármaco unido a proteínas no se filtra. La velocidad de secreción renal de un medicamento dependerá de la depuración intrínseca del fármaco por acción de los transportadores que intervienen en la secreción activa, modificada por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, el grado de saturación de estos transportadores y la rapidez de llegada del fármaco al sitio secretor. Además, deben considerarse los procesos que intervienen en la resorción del medicamento desde el líquido tubular. Estos factores se alteran en las enfermedades renales.

DISTRIBUCIÓN

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN. El volumen de distribución (V) relaciona la cantidad del fármaco en el cuerpo con su concentración (C) en la sangre o plasma, según el líquido que se mida. Este volumen no siempre se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino al volumen de líquido que se necesitaría para contener todo el fármaco del cuerpo en la misma concentración medida en la sangre o el plasma:

$$\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}/V = C, \text{ o } V = \text{cantidad de fármaco en el cuerpo}/C \qquad \text{(ecuación 2-7)}$$

Por consiguiente, el volumen de distribución de un fármaco refleja la extensión en la cual aparece en tejidos extravasculares y no en el plasma. Considérese V como un volumen imaginario, ya que para muchos fármacos V excede el volumen conocido de cualquiera y todos los compartimientos corporales. Por ejemplo, el valor de V para el antipalúdico lipófilo cloroquina es cercano a 1 500 L, aunque el volumen plasmático de un varón típico de 70 kg es de 3 L, su volumen sanguíneo es ~ 5.5 L, el volumen extracelular fuera del plasma es 12 L y el volumen del agua corporal total es ~ 42 L.

Muchos fármacos tienen volúmenes de distribución mucho mayores que estas cifras. Por ejemplo, si hubiera 500 μg del glucósido cardiaco digoxina en el cuerpo de un sujeto de 70 kg, se obtendría una concentración plasmática ~ 0.75 ng/ml. Si se divide la cantidad de fármaco en el cuerpo entre la concentración plasmática, se obtiene un volumen de distribución ~ 667 L para la digoxina, un valor casi 15 veces mayor que el volumen corporal total de un varón de 70 kg. En realidad, la digoxina se distribuye de manera preferente al músculo y al tejido adiposo, así como a sus receptores específicos (Na^+, K^+-ATP-asa), lo que deja una cantidad muy pequeña del compuesto en el plasma, que se mide. Para los fármacos que mantienen un alto porcentaje de unión con proteínas plasmáticas, pero no con los componentes hísticos, el volumen de distribución se aproxima al plasmático porque el compuesto unido con la proteína plasmática es mensurable con la prueba para la mayoría de los fármacos. En cambio, algunos medicamentos tienen volúmenes de distribución altos aunque el fármaco en la circulación esté unido a la albúmina porque estos medicamentos son también "secuestrados" en otros sitios.

El volumen de distribución puede variar ampliamente según los grados relativos de unión a sitios receptores de alta afinidad, las proteínas plasmáticas e hísticas, el coeficiente de partición del fármaco en la grasa y la acumulación en tejidos pobremente perfundidos. El volumen de distribución de un medicamento determinado puede variar según la edad del paciente, género, la composición corporal y la presencia de alguna enfermedad. Por ejemplo, el agua total del cuerpo de lactantes menores de un año es 75 a 80% del peso corporal, en tanto que el de varones adultos es 60% y el de mujeres adultas 55 por ciento.

El volumen de distribución que se define en la ecuación 2-7 considera el organismo como un solo compartimiento homogéneo. En este modelo unicompartimental, todo el fármaco administrado pasa directamente al compartimiento central y su distribución es instantánea en todo el volumen (V). La eliminación del fármaco de este compartimiento ocurre con una cinética de primer orden, como se explicó en la ecuación 2-4; es decir, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo depende de su cantidad (concentración) en el compartimiento corporal. En la figura 1-3*A* y la ecuación 1-7 se describe la disminución de la concentración plasmática con el tiempo de un fármaco introducido en este compartimiento central:

$$C = [\text{dosis}/V]\,[e^{-kt}] \qquad \text{(ecuación 2-8)}$$

donde k es la constante de velocidad de eliminación que refleja la fracción de fármaco que es removido del compartimiento, por unidad de tiempo. Esta constante de velocidad guarda una relación inversa con la $t_{1/2}$ del medicamento [$k_{1/2}$ = en 2 = 0.693]. El modelo unicompartimental "ideal" no describe toda la evolución cronológica que sigue la concentración plasmática a lo largo del tiempo. Es decir, habrá que distinguir entre ciertos reservorios hísticos y el compartimiento central, por lo que la concentración del fármaco parece disminuir de una manera que podría describirse en términos exponenciales múltiples (figura 2-4*B*).

VELOCIDAD DE DISTRIBUCIÓN. En muchos casos, grupos de tejidos con tasas similares de perfusión-partición se equilibran prácticamente con la misma rapidez de tal manera que se observa sólo una fase de distribución aparente

(disminución inicial rápida de la concentración del fármaco inyectado por vía intravenosa, como se ve en la figura 2-4*B*). Es como si el fármaco comenzara en un volumen "central" (figura 2-1), que incluye los reservorios plasmático e hístico en los que el medicamento se equilibra rápidamente y se distribuyera hasta llegar a un volumen "final", a partir del cual las concentraciones plasmáticas disminuyen en una forma logarítmica lineal con una constante de velocidad k (figura 2-4*B*). El modelo de compartimientos múltiples de la disposición farmacológica puede considerarse como si la sangre y los órganos magros con perfusión intensa, como el corazón, cerebro, hígado, pulmones y riñones, se acumularan como un solo compartimiento central, mientras que los tejidos con perfusión menor, como el músculo, piel, grasa y hueso, se comportaran como el compartimiento final (el compartimiento tisular).

EQUILIBRIO. La ecuación 2-2 (dosificación = $CL \cdot C_{SS}$) indica que al final se alcanzará una concentración de estado estable (equilibrio) si el fármaco se administra a una velocidad constante. En este punto, la eliminación farmacológica (producto de la depuración y la concentración; ecuación 2-4) es igual a la velocidad de disponibilidad del compuesto. Este concepto se extiende también a la dosificación intermitente regular (p. ej., 250 mg de medicamento cada 8 h). Durante cada intervalo entre las dosis, aumenta la concentración del fármaco con la absorción y disminuye por eliminación. En estado de equilibrio, se repite el ciclo de manera idéntica en cada intervalo (véase figura 2-5). La ecuación 2-2 también se aplica para la administración intermitente, pero ahora describe la concentración promedio del fármaco en equilibrio ($\bar{C}_{ss}$) durante un intervalo entre las dosis, en la que F es la biodisponibilidad fraccional de la dosis y T es el intervalo de administración (tiempo). Al sustituir la velocidad de infusión por $F \cdot$dosis/T, la fórmula es equivalente a la ecuación 2-2 y proporciona la concentración mantenida en equilibrio durante la infusión intravenosa continua.

SEMIVIDA. La $t_{½}$ es el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse en 50%. Para el modelo de un compartimiento (figura 2-4*A*), la $t_{½}$ es fácil de establecer por inspección y se utiliza para tomar decisiones sobre la dosis del medicamento. Sin embargo, como se indica en la figura 2-4*B*, las concentraciones farmacológicas plasmáticas a

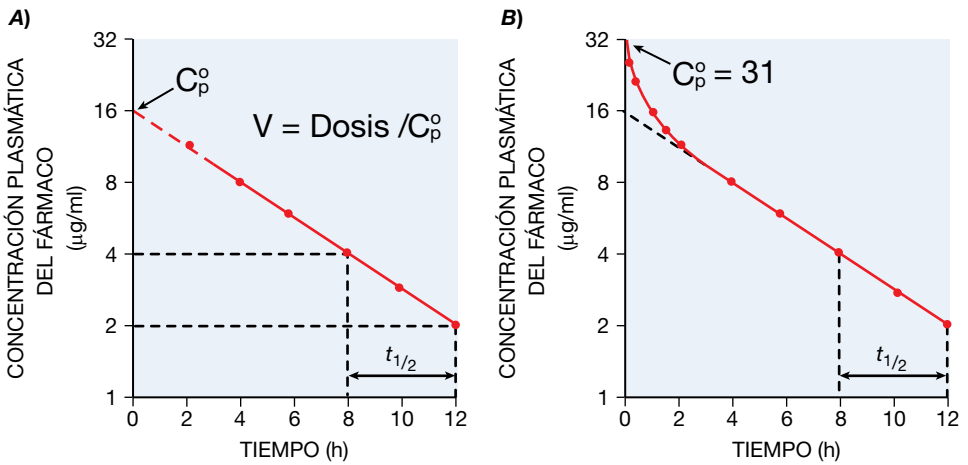


Figura 2-4 *Curvas de concentración plasmática, tiempo después de la administración intravenosa de un fármaco (500 mg) a un paciente de 70 kg de peso.* ***A)*** Se midieron las concentraciones del fármaco en plasma cada 2 h después de administrarlo. La gráfica semilogarítmica de concentración plasmática (C_p) en función del tiempo indica al parecer que el fármaco se elimina de un solo compartimiento mediante un proceso de primer orden (ecuación 2-8) con una semivida de 4 h ($k = 0.693/t_{1/2}$) = 0.173 h^{-1}). El volumen de distribución (V) puede determinarse a partir del valor de C_p obtenido por extrapolación a $t = 0$ (C_p^o = 16 µg/ml). El volumen de distribución (ecuación 2-7) para el modelo de un solo compartimiento es de 31.3 L o 0.45 L/kg (V = dose/C_p^o). La depuración del fármaco es de 90 ml/min, para el modelo monocompartimental, $CL = kV$. ***B)*** El muestreo antes de 2 h indica que, de hecho, el fármaco sigue cinéticas multiexponenciales. La semivida de la disposición terminal es de 4 h, la depuración de 84 ml/min (ecuación 2-6), $V_{área}$ de 29 L (ecuación 2-8) y V_{ss} de 26.8 L. El volumen de distribución inicial o "central" del fármaco (V_1 = dosis/C_p^o) es de 16.1 L. El ejemplo seleccionado indica que cuando el muestreo no se efectúa en los tiempos iniciales pueden pasarse por alto cinéticas multicompartimentales. En este caso particular, sólo hay un 10% de error en la estimación de la depuración cuando se ignoran las características multicompartimentales. En muchos fármacos pueden observarse cinéticas multicompartimentales que se extienden por periodos significativos, y el no considerar la fase de distribución puede conducir a errores importantes en los cálculos de eliminación y en las predicciones de las dosis apropiadas. Asimismo, cuando se decide una estrategia de dosis de saturación, es importante la diferencia entre el volumen de distribución "central" y otros términos que indican una distribución más amplia.

menudo siguen un patrón de descenso multiexponencial, reflejo de la cantidad cambiante del compuesto en el cuerpo. Cuando se utiliza la farmacocinética para calcular la administración del fármaco en caso de enfermedad, observe en la ecuación 2-9 que la $t_{½}$ cambia en función de la eliminación y el volumen de distribución:

$$t_{1/2} \cong 0.693 \cdot V_{SS}/CL \qquad \text{(ecuación 2-9)}$$

Esta $t_{½}$ refleja el descenso en las concentraciones sistémicas del fármaco durante un intervalo de administración en equilibrio, como se muestra en la figura 2-5.

La *depuración* es la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar un fármaco; por tanto, conforme disminuye la depuración, por ejemplo a causa de alguna enfermedad, se esperaría que la $t_{½}$ aumentara, mientras el volumen de distribución permanece sin cambios. Por ejemplo, la $t_{½}$ del diazepam aumenta con la edad, pero no es la depuración la que cambia en función de la edad sino el volumen de distribución. De igual manera, los cambios en la unión con proteínas de un fármaco afectan su depuración y su volumen de distribución, lo que produce cambios impredecibles en la $t_{½}$ como resultado de la enfermedad. La $t_{½}$ definida en la ecuación 2-9 proporciona una aproximación del tiempo necesario para alcanzar el equilibrio después de iniciar o cambiar un régimen de administración (p. ej., 4 semividas para alcanzar ~ 94% de un equilibrio nuevo) y una manera de calcular el intervalo de administración adecuado.

GRADO Y TASA DE ABSORCIÓN

BIODISPONIBILIDAD Es importante diferenciar entre tasa (velocidad) y grado de absorción de un fármaco, y la cantidad del mismo que llega finalmente a la circulación general. Esto no sólo depende de la dosis administrada sino también de la fracción de la dosis (F) que se absorbe y escapa a cualquier eliminación de primer paso. Esta fracción es la *biodisponibilidad* del fármaco.

Cuando se administran fármacos por una vía que está sujeta a una extracción de primer paso, las ecuaciones que se presentaron anteriormente que incluyen los términos *dosis* o *dosificación* también deben incluir el término de biodisponibilidad F. Por ejemplo, la ecuación 2-10 cambia a:

$$F \cdot \text{dosificación} = CL \cdot C_{SS} \qquad \text{(ecuación 2-10)}$$

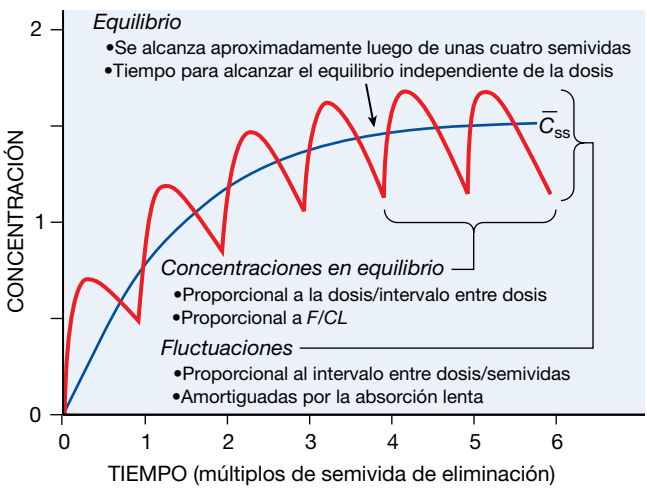


Figura 2-5 *Relaciones farmacocinéticas fundamentales en la administración repetida de fármacos.* La línea gris es el perfil de acumulación de un fármaco durante su administración repetida a intervalos iguales a su semivida de eliminación cuando su absorción es 10 veces más rápida que la eliminación. A medida que aumenta la velocidad de absorción, la concentración máxima se aproxima a 2 y la mínima a 1 durante el equilibrio. La línea sólida indica el perfil plasmático durante la administración de una dosis equivalente por venoclisis continua. Las curvas corresponden a un modelo de un solo compartimiento. La concentración farmacológica promedio en equilibrio ($\bar{C}_{ss}$) se obtiene con la ecuación 2-10, mientras que la tasa de administración es la dosis por intervalo de tiempo (T), F es la biodisponibilidad fraccional y CL es la depuración (eliminación). La sustitución de la velocidad de infusión por $F \cdot$ dosis/T proporciona la concentración mantenida en equilibrio durante la infusión intravenosa continua.

donde el valor de *F* se encuentra entre 0 y 1. El valor de *F* varía ampliamente para fármacos que se administran por vía oral y aún es posible alcanzar éxito terapéutico con algunos medicamentos con valores de *F* tan bajos como 0.03 (p. ej., etidronato).

VELOCIDAD DE ABSORCIÓN. Aunque, en general, la tasa de absorción de un fármaco no influye en la concentración estable promedio del mismo en el plasma, puede afectar la farmacoterapia. Si un fármaco se absorbe con rapidez (p. ej., una dosis administrada en un bolo intravenoso) y tiene un volumen "central" pequeño la concentración del medicamento será alta al inicio. A continuación disminuye a medida que el fármaco se distribuye hasta su volumen "final" (mayor) (figura 2-4*B*). Si el mismo fármaco se absorbe con más lentitud (p. ej., por infusión lenta), una cantidad significativa del mismo se distribuye mientras se administra, y la concentración máxima será más baja y se alcanzará más tarde. Los preparados de liberación controlada están diseñados para que la absorción sea lenta y sostenida y así producir una concentración plasmática/perfil cronológico menos fluctuante durante el intervalo entre una y otra dosis, en comparación con las formulaciones de liberación más inmediata. Debido a que los efectos favorables, no tóxicos, de los medicamentos se basan en alcanzar un rango de concentración plasmática ideal o deseado, el mantenimiento de este rango evitando grandes cambios entre las concentraciones máximas y mínimas puede mejorar el resultado terapéutico final.

FARMACOCINÉTICA NO LINEAL

En farmacocinética, la falta de linealidad (es decir, cambios en parámetros como eliminación, volumen de distribución y semivida en función de la dosis o la concentración de fármacos) suele deberse a la saturación de la unión a proteínas, el metabolismo hepático o el transporte activo del fármaco a nivel renal.

UNIÓN SATURABLE A PROTEÍNAS. Conforme aumenta la concentración de un fármaco, se incrementa finalmente la fracción libre (al saturarse todos los sitios de unión, si bien esto suele ocurrir sólo cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan órdenes de decenas [10] o centenas [100] de μg/ml). Cuando un medicamento se metaboliza por el hígado con una proporción de eliminación intrínseca/extracción baja, la saturación de la unión a proteínas plasmáticas hará que *V* y *CL* aumenten; por consiguiente, la vida media ($t_{½}$) puede permanecer constante (ecuación 2-9). En el caso de este fármaco, la C_{ss} no aumentará de manera lineal conforme lo haga la tasa de administración del medicamento. Si los fármacos son eliminados con índices de depuración intrínseca/extracción elevados, la C_{ss} puede permanecer linealmente (directamente) proporcional al ritmo de administración del medicamento. En este caso, la eliminación hepática no cambia y el aumento en *V* aumenta la semivida de desaparición por la disminución en la fracción del fármaco corporal total que llega al hígado por unidad de tiempo. Casi todos los medicamentos se encuentran entre estos dos extremos.

ELIMINACIÓN SATURABLE. En esta situación, la ecuación de Michaelis-Menten (ecuación 2-3) casi siempre describe la no linealidad. Sin duda, todos los procesos activos son saturables, pero parecerán lineales si las concentraciones del fármaco que se encuentran en la práctica son mucho menores que el K_m. Cuando las concentraciones del fármaco exceden el K_m se observan cinéticas no lineales. Las principales consecuencias de la saturación del metabolismo o el transporte son opuestas a las de la saturación de la unión a proteínas. La saturación de la unión con proteínas aumenta la *CL* porque ésta se incrementa conforme se eleva la concentración farmacológica, mientras que la saturación del metabolismo o el transporte puede reducir la *CL*. El metabolismo saturable hace que el metabolismo de primer paso luego de la administración oral sea menor de lo anticipado (*biodisponibilidad fraccional* más alta, y existe un aumento fraccional mayor en C_{ss} al incremento fraccional correspondiente en el ritmo de administración del medicamento. El texto original incluye una descripción más detallada.

DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE LOS ESQUEMAS POSOLÓGICOS

La intensidad del efecto de un fármaco depende de que sus concentraciones plasmáticas se encuentren por arriba de la concentración efectiva mínima, en tanto que la duración de esta acción refleja el tiempo que permanece el nivel del medicamento por arriba de esta concentración (figura 2-6). En general, estas consideraciones se aplican a los efectos deseables e indeseables (adversos) y, como resultado, existe una *ventana terapéutica* que indica los límites de concentración eficaces sin toxicidad inaceptable.

Se aplican consideraciones similares después de las dosis múltiples que son características de los tratamientos prolongados y determinan la cantidad y frecuencia de administración del medicamento a fin de lograr un efecto terapéutico óptimo. En general, el límite inferior del terapéutico es casi igual a la concentración del fármaco que produce alrededor de la mitad del mayor efecto terapéutico posible y el límite superior del margen terapéutico es tal que no más de 5 a 10% de los pacientes tendrá un efecto tóxico. Para algunos medicamentos, esto significa que el límite superior de este margen no supere dos veces el límite inferior. Por supuesto, estas cifras pueden ser muy variables y es posible que algunos pacientes se beneficien mucho con concentraciones de fármacos que exceden los márgenes terapéuticos, en tanto que otros pueden presentar toxicidad importante con valores mucho más bajos (p. ej., digoxina).

En un número limitado de medicamentos es posible medir con facilidad algún efecto del fármaco (p. ej., presión arterial, glucemia), lo que puede utilizarse para optimizar la dosificación utilizando un método de "ensayo y error".

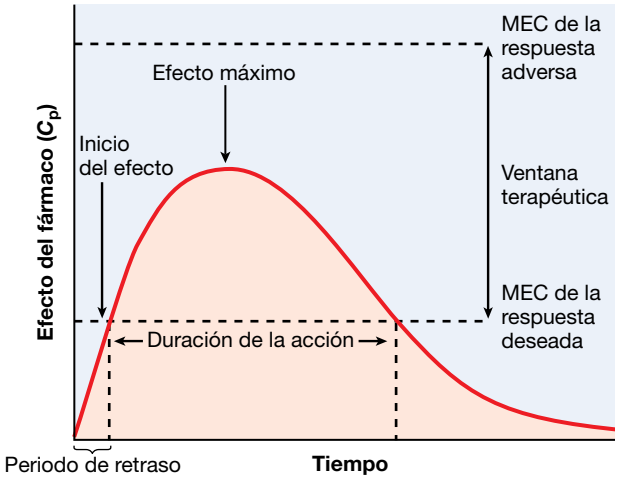


Figura 2-6 *Características temporales del efecto de un fármaco y su relación con la ventana terapéutica (p. ej., dosis única, administración oral).* Antes que la concentración plasmática de un fármaco (C_p) supere a la concentración eficaz mínima (MEC) para el efecto deseado hay un periodo de retraso. Después que se inicia la respuesta, aumenta la intensidad del efecto a medida que el medicamento continúa absorbiéndose y distribuyéndose. Éste llega a un máximo después del cual su eliminación resulta en una declinación de la C_p y de la intensidad del efecto. El efecto desaparece cuando la concentración del fármaco es menor que la MEC. En consecuencia, la duración de la acción de un medicamento está determinada por el periodo en el cual la concentración excede la MEC. Hay una MEC para cada respuesta adversa y si la concentración del fármaco la excede se presentará toxicidad. El objetivo terapéutico es obtener y conservar concentraciones dentro de la ventana terapéutica para la respuesta deseada con mínima toxicidad. La respuesta al fármaco por debajo de la MEC para el efecto deseado será subterapéutica; mientras que por arriba de la MEC para un efecto secundario, aumentará la probabilidad de toxicidad. El incremento o la disminución de la dosis del fármaco desplaza la curva de respuesta hacia arriba o abajo de la escala de intensidad y se utiliza para modular el efecto del fármaco. El incremento de la dosis también prolonga la duración de acción del medicamento pero aumentando la probabilidad de efectos secundarios. A menos que el fármaco no sea tóxico (p. ej., penicilinas), el incremento de la dosis no es una estrategia útil para prolongar la duración de la acción. En lugar de ello, debe administrarse otra dosis del fármaco, programada para mantener las concentraciones dentro de la ventana terapéutica. Puede utilizarse el área bajo la curva de concentración sanguínea–tiempo (área bajo la curva, o ABC, indicada en tono gris) a fin de calcular la eliminación (véase ecuación 2-6) para una eliminación de primer orden. El AUC también se utiliza como una medida de la biodisponibilidad (definida como 100% para un medicamento administrado por vía intravenosa). La biodisponibilidad será < 100% en fármacos que se administran por vía oral, debido principalmente a la absorción incompleta, el metabolismo de primer paso y la eliminación.

Incluso en un caso ideal, surgen ciertos problemas cuantitativos, como la frecuencia con que deben cambiarse las dosis y el grado de estas modificaciones. Ello suele determinarse con reglas empíricas sencillas basadas en los principios comentados (p. ej., no cambiar la dosificación más de 50% y con una frecuencia no mayor de cada tres a cuatro semividas). De manera alternativa, algunos fármacos tienen muy poca toxicidad relacionada con la dosis y suele ser conveniente una eficacia máxima. En estos casos, dosis mucho mayores del promedio necesario asegurarán la eficacia (si es posible) y prolongarán la acción farmacológica. Esta estrategia de "dosis máxima" se utiliza típicamente para las penicilinas. Sin embargo, en muchos medicamentos, es difícil medir los efectos (o éste se administra con fines profilácticos), hay peligro potencial de toxicidad e ineficacia o el índice terapéutico es estrecho. En tales circunstancias, las dosis deben ajustarse cuidadosamente y la posología del fármaco se limita por la toxicidad más que por la eficacia.

DOSIS DE MANTENIMIENTO

En casi todas las situaciones clínicas, los medicamentos se administran en una serie de dosis repetidas o por venoclisis continuas a fin de conservar una concentración estable del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Un objetivo fundamental es calcular la dosis de mantenimiento apropiada. A fin de conservar el equilibrio o la concentración blanco seleccionada, se ajusta la tasa de administración del medicamento de manera que la velocidad de ingreso sea igual a la velocidad de egreso o pérdida. Esta relación se expresa aquí en términos de la concentración blanco deseada:

$$\text{Frecuencia de dosificación} = C_p \text{ blanco} \cdot CL/F \qquad \text{(ecuación 2-11)}$$

Si el médico elige la concentración plasmática del fármaco deseada y conoce la depuración y biodisponibilidad de ese medicamento en un paciente particular, pueden calcularse la dosis y el intervalo de administración apropiados. En el tratado se incluye un ejemplo del cálculo de la dosis de mantenimiento para la digoxina oral.

INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN PARA DOSIS INTERMITENTES

En general, no son convenientes grandes fluctuaciones en las concentraciones de un medicamento entre las dosis. Si la absorción y distribución fueran instantáneas, las fluctuaciones en las concentraciones de un fármaco entre las dosis dependerían por completo de la semivida de eliminación del medicamento. Si se eligiera un intervalo T entre las dosis igual a la semivida ($t_{1/2}$), entonces se duplicaría la fluctuación total; esta opción suele ser una variación tolerable.

Ciertas consideraciones farmacodinámicas modifican la situación anterior. En medicamentos con un margen terapéutico reducido, puede ser importante estimar las concentraciones máximas y mínimas que ocurrirán en un intervalo de administración particular. Es posible determinar la concentración mínima en equilibrio $C_{SS,mín}$ utilizando la ecuación:

$$C_{ss,\,mín} = \frac{F \cdot \text{dosis}/V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \cdot \exp(-kT) \qquad \text{(ecuación 2-12)}$$

donde k es igual a 0.693 dividido entre la $t_{1/2}$ plasmática clínicamente relevante y T es el intervalo entre dosis. De hecho, el término $\exp(-kT)$ es la fracción de la última dosis (corregida para la biodisponibilidad) que permanece en el organismo al final de dicho intervalo de administración. El texto original presenta ejemplos sobre el uso de la ecuación 2-12.

DOSIS DE SATURACIÓN ("CARGA")

Una dosis de saturación o "*dosis de carga*" es una dosis o una serie de ellas que se administra al inicio del tratamiento con el fin de obtener con rapidez la concentración deseada. La magnitud apropiada de la dosis de saturación es

$$\text{Dosis de saturación} = C_p \text{ deseada en el sitio blanco} \cdot V_{SS}/F \qquad \text{(ecuación 2-13)}$$

Una dosis de saturación suele ser conveniente cuando el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio con la administración del fármaco a una tasa o ritmo constante (deben transcurrir al menos cuatro semividas) es prolongado en relación con las exigencias del padecimiento que se trata, como ocurre con el tratamiento de arritmias o la insuficiencia cardiaca. El uso de una dosis de saturación también tiene desventajas importantes. Primero, un sujeto muy sensible puede tener exposición súbita a una concentración tóxica de un fármaco que tarda mucho en descender (o sea, $t_{1/2}$ prolongada). Las dosis de saturación tienden a ser grandes y con frecuencia se administran por vía parenteral y con rapidez; ello puede ser particularmente peligroso si ocurren efectos tóxicos como resultado de las acciones del medicamento en sitios que se encuentran en equilibrio rápido en plasma. Por tanto, casi siempre se recomienda dividir la dosis de saturación en varias dosis fraccionales menores que se administran durante cierto tiempo. Otra opción es administrar la dosis de carga en infusión intravenosa continua durante cierto periodo con una bomba de infusión computarizada. El texto original incluye muestras de cálculos.

MONITOREO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS

La mayor utilidad de medir las concentraciones de los fármacos (en equilibrio) es "para afinar" el cálculo de CL/F de un paciente en tratamiento (utilizando la ecuación 2-10 reordenada que se indica a continuación:

$$CL/F(\text{paciente}) = \text{dosificación}/C_{SS}\ (\text{medida}) \qquad \text{(ecuación 2-14)}$$

La nueva estimación de CL/F puede utilizarse en la ecuación 2-11 para ajustar la dosis de mantenimiento a fin de lograr la concentración blanco deseada. El texto original incluye una presentación más completa de los detalles, precauciones y limitaciones de la vigilancia farmacológica terapéutica.

Para una lista completa de la bibliografía, véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición.

capítulo 3

Farmacodinámica: mecanismos moleculares de acción de fármacos

Conceptos farmacodinámicos

La *farmacodinámica* es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de casi todos los medicamentos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo. El término *receptor* o *sitio de acción* ("blanco") de un fármaco indica la macromolécula o el complejo macromolecular en las células con los que interactúa el fármaco para provocar una respuesta celular. Los medicamentos generalmente modifican la rapidez o magnitud de una respuesta celular intrínseca, en vez de generar respuestas nuevas. Los receptores de medicamentos suelen estar situados en la superficie de las células, pero también pueden estarlo en compartimientos intracelulares específicos como el núcleo.

Muchos fármacos también interactúan con *aceptores* (como la albúmina sérica) en el interior del cuerpo. Dichos aceptores son entidades que no originan de manera directa cambio alguno en la respuesta bioquímica o fisiológica; sin embargo, las interacciones de fármacos con ellos pueden modificar la farmacocinética de las acciones de un medicamento.

RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Muchos receptores de medicamentos son proteínas que actúan en circunstancias normales como receptores de ligandos reguladores endógenos; tales sitios de acción han recibido el nombre de *receptores fisiológicos*. Los fármacos que se unen a ellos y mimetizan los efectos reguladores de los compuestos endógenos "señalizadores" reciben el nombre de *agonistas*. Si el medicamento se une al mismo *sitio de reconocimiento* que el agonista endógeno se le califica de *agonista primario.* Los agonistas *alostéricos* (o *alotópicos*) se unen a una región diferente en el receptor, conocido como sitio alostérico o alotópico. Los medicamentos que bloquean o disminuyen la acción de un agonista reciben el nombre de *antagonistas*. El antagonismo suele ser consecuencia de la competencia con un agonista por el mismo sitio en el receptor o una porción de este sitio con el cual el ligando coincide (interacción *sintópica*), pero también puede suceder al interactuar con otros sitios del receptor (antagonismo alostérico), al combinarse con el agonista (antagonista químico), o por el antagonismo funcional al inhibir indirectamente los efectos celulares o fisiológicos del agonista. Los agentes agonistas que muestran sólo eficacia parcial, reciben el calificativo de *agonistas parciales*. Muchos receptores presentan moderada actividad constitutiva en ausencia de algún ligando regulador; los fármacos que estabilizan los receptores de ese tipo en una conformación inactiva han sido llamados *agonistas inversos* (figura 3-1). En presencia de un agonista total, los agonistas parciales o inversos se comportarán como antagonistas competitivos.

ESPECIFICIDAD DE LAS RESPUESTAS FARMACOLÓGICAS

La fuerza de la interacción reversible entre un medicamento y su receptor medida por la *constante de disociación*, se define como la afinidad del uno por el otro. Tanto la afinidad de un medicamento por su receptor como su *actividad intrínseca* están determinados por su estructura química. La estructura química del fármaco contribuye también a su *especificidad* de acción. El fármaco que interactúa con un solo tipo de receptor expresado únicamente en un corto número de células diferenciadas presentará una gran especificidad. Por el contario, los medicamentos que actúan en un receptor expresado profusamente en todo el cuerpo presentarán efectos generalizados.

Muchos medicamentos clínicamente importantes presentan especificidad amplia o baja porque interactúan con múltiples receptores en tejidos diferentes. La especificidad amplia podría mejorar la utilidad clínica de un producto, pero también contribuye a muy diversos efectos adversos por interacciones "fuera de la molécula efectora". Un ejemplo de medicamento que interactúa con múltiples receptores es la amiodarona, un agente utilizado para tratar arritmias cardiacas. Este medicamento también genera efectos tóxicos serios, algunos de los cuales son causados por la semejanza estructural de dicho producto con la hormona tiroidea y su capacidad de interactuar con receptores nucleares de esa hormona. Los efectos benéficos y los tóxicos de la amiodarona también son mediados por interacciones con receptores hasta ahora poco definidos o desconocidos. Algunos medicamentos se administran en la forma de mezclas

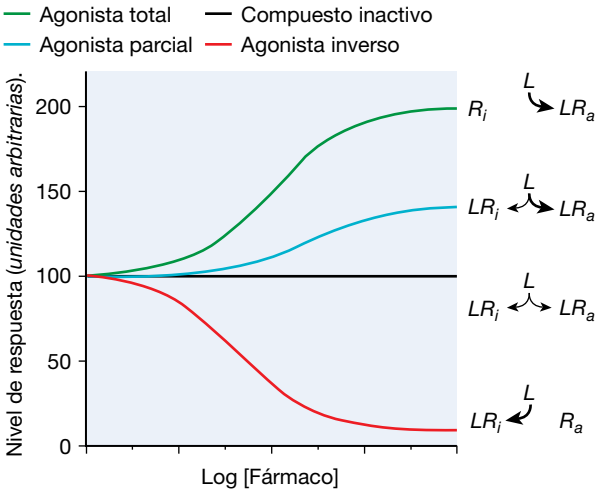


Figura 3-1 *Regulación de la actividad de un receptor con fármacos que muestran selectividad conformacional.* En el eje de las ordenadas está representada la actividad del receptor producida por R_a, la conformación activa del receptor (p. ej., estimulación de adenilato ciclasa por un receptor adrenérgico β). Si un fármaco *L* se une selectivamente a R_a, se producirá una respuesta máxima. Si *L* posee igual afinidad por R_i y R_a, no se perturbará el equilibrio entre ellos y no tendrá efecto alguno en la actividad neta; *L* aparecerá como compuesto inactivo. Si el medicamento se une selectivamente a R_i, la cantidad neta de R_a disminuirá. Si *L* se une al receptor con la conformación activa R_a pero también se une al receptor inactivo R_i con menor afinidad, el fármaco producirá una respuesta parcial; *L* será un agonista parcial. Si se cuenta con suficiente R_a para producir una mayor respuesta basal en ausencia del ligando (actividad constitutiva independiente de agonistas), quedará inhibida la actividad; en este caso *L* será un agonista inverso. Los agonistas inversos se unen selectivamente a la forma inactiva del receptor y desplazan el equilibrio de conformación hacia el estado inactivo. En sistemas que no muestran actividad constitutiva, los agonistas inversos se comportarán como los antagonistas competitivos, lo cual ayudó a explicar por qué sólo en fecha reciente se apreciaron tanto las propiedades de los agonistas inversos, como el número de tales agentes descritos previamente como antagonistas competitivos. Los receptores que poseen actividad constitutiva y son sensibles a agonistas inversos incluyen los receptores para benzodiacepina, histamina, opioides, canabinoides, dopamina, bradicinina y adenosina.

racémicas de estereoisómeros. Los estereoisómeros pueden mostrar diferentes propiedades tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas. Por ejemplo, el sotalol, un antiarrítmico, se presenta para consumo en la forma de mezcla racémica; los enantiómeros D y L tienen igual potencia como antagonistas de conductos de potasio (bloqueadores), pero el enantiómero *L* es un antagonista β adrenérgico mucho más potente (consúltese el capítulo 29). Un medicamento puede tener múltiples mecanismos de acción que dependen de la especificidad del receptor, de la expresión histoespecífica del o los receptores, del acceso del medicamento a los tejidos "blanco", de la concentración del fármaco en diferentes tejidos, de su farmacogenética y de su interacción con otros medicamentos.

La administración prolongada de un fármaco puede ocasionar una *disminución de la capacidad reguladora* de los receptores (regulación sustractiva) o una *desensibilización* de la respuesta, que obliga a veces a hacer ajuste de dosis para conservar un tratamiento adecuado. La administración de nitrovasodilatadores por largo tiempo para combatir la angina hace que surja rápidamente tolerancia completa, proceso conocido como *taquifilaxia*. También puede aparecer resistencia a medicamentos, debido a mecanismos farmacocinéticos (por la exposición a largo tiempo, el fármaco es metabolizado con mayor rapidez); la aparición de mecanismos que impiden que el medicamento llegue a su receptor (p. ej., una mayor expresión del transportador de resistencia polifarmacológica en células cancerosas farmacorresistentes; consúltese el capítulo 5), o la expansión clonal de células neoplásicas que contienen mutaciones farmacorresistentes en el receptor de medicamentos.

Algunos efectos de medicamentos no se producen por medio de receptores macromoleculares; los hidróxidos de aluminio y magnesio [$Al(OH)_3$ y $Mg(OH)_2$] disminuyen la acidez estomacal por mecanismos químicos, pues neutralizan el H^+ con OH^- y se eleva el pH gástrico. El manitol actúa por mecanismos osmóticos para cambiar la distribución de agua y estimular la diuresis, la catarsis, la expansión del volumen circulante en el compartimiento vascular o la reducción del edema encefálico (consúltese el capítulo 25). Los medicamentos antiinfecciosos como los antibióticos, los antivirales y los antiparasitarios actúan en receptores o procesos celulares que son indispensables para la proliferación o supervivencia del agente infeccioso, pero que no lo son o que faltan en el organismo hospedador. La resistencia a los antibióticos, los antivirales y otros medicamentos suele ser consecuencia de diversos mecanismos,

incluyéndose la mutación del sitio receptor, de una mayor expresión de las enzimas que degradan o incrementan la salida del medicamento por parte del agente infeccioso o la aparición de vías bioquímicas alternas que evaden los efectos del fármaco en el agente infeccioso.

RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD Y EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS

Hasta la fecha, no se han identificado los receptores responsables de los efectos clínicos de muchos fármacos. Por el contrario, la secuenciación de todo el genoma humano ha permitido identificar nuevos genes vinculados con la secuencia de receptores conocidos, de los cuales se desconocen los ligandos endógenos y exógenos; por ello reciben el nombre de *receptores huérfanos*.

La afinidad de un fármaco por su receptor y su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser muy estricta. Modificaciones relativamente pequeñas de la molécula del medicamento pueden ocasionar grandes cambios en sus propiedades farmacológicas, con base en las alteraciones de afinidad por uno o más receptores. El aprovechamiento de las relaciones estructura-actividad a menudo ha conducido a sintetizar compuestos terapéuticos valiosos. Los cambios de la configuración molecular no alteran necesariamente por igual todas las acciones y los efectos de un medicamento, por ello a veces se puede obtener un congénere con una proporción de efectos terapéuticos/adversos más provechosa, una mayor selectividad entre células o tejidos diferentes, o con características secundarias más aceptables que las del fármaco original. Los antagonistas terapéuticamente útiles de hormonas o neurotransmisores se han podido obtener por medio de la modificación química de la estructura del agonista fisiológico.

Al contar con información de las estructuras moleculares y de las actividades farmacológicas de un grupo relativamente grande de congéneres, ha sido posible utilizar el análisis computacional para identificar las propiedades químicas (p. ej., el farmacóforo) necesarias para la acción óptima a nivel de receptor: tamaño, forma, composición y orientación de los grupos con cargas o los donantes de enlaces de hidrógeno u otros elementos. Los progresos de la modelación molecular de compuestos orgánicos y los métodos de identificación de receptores de medicamentos (blancos) y la medición bioquímica de las acciones primarias de fármacos en el sitio de sus receptores, han mejorado notablemente la cuantificación de las relaciones estructura-actividad y su empleo en el diseño de medicamentos. Con frecuencia cada vez mayor, dicha información permite optimizar o diseñar sustancias químicas que pueden mejorar la unión a un receptor en su afinidad, selectividad o efecto regulador. Estrategias similares basadas en el conocimiento de las estructuras también se han utilizado para mejorar las propiedades farmacocinéticas de medicamentos, en particular si se conoce su metabolismo. El conocimiento de las estructuras de receptores y complejos fármaco/receptor, determinadas por resolución atómica por cristalografía radiográfica, ha sido todavía más útil en el diseño de ligandos y en la comprensión de las bases moleculares de la resistencia a fármacos y cómo esquivarla. Las técnicas recién incorporadas al campo de la farmacogenética (capítulo 7) han ampliado los conocimientos acerca de la naturaleza y variación de los receptores.

ASPECTOS CUANTITATIVOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON LOS RECEPTORES

La teoría de ocupación del receptor supone que la respuesta nace del receptor que es ocupado por un fármaco, concepto basado en la ley de acción de masas. La *curva de dosis-respuesta* indica el efecto observado de un fármaco en función de su concentración en el compartimiento del receptor. La figura 3-2 muestra la típica curva de dosis-respuesta.

Algunos medicamentos en dosis bajas estimulan la respuesta, pero en dosis grandes la inhiben. Estas relaciones de algunos sistemas de receptores que gráficamente tienen la forma de U, muestran la llamada *hormesis*. Varios sistemas de fármaco/receptor pueden poseer tal propiedad (como prostaglandinas, endotelina y agonistas purinérgicos y serotonérgicos) y tal fenómeno podría ser la explicación de los efectos tóxicos de algunos medicamentos.

AFINIDAD, EFICACIA Y POTENCIA. En términos generales, la interacción de fármaco/receptor se caracteriza por: 1) unión del fármaco al receptor y 2) generación de una respuesta en un sistema biológico, como se ilustra en la ecuación 3-1, en la cual se señala el fármaco o ligando con la letra L, y el receptor inactivo con la letra R. La primera reacción, que es la formación reversible del complejo ligando/receptor, LR, depende de la propiedad química llamada *afinidad*.

$$L + R \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftharpoons}} LR \underset{k_{-2}}{\overset{k_{+2}}{\rightleftharpoons}} LR^* \qquad \text{(ecuación 3-1)}$$

LR^* es producida en proporción a $[LR]$ y ocasiona una respuesta. Dicha relación simple ilustra la dependencia de la afinidad del ligando (L) con el receptor (R), en la *velocidad de asociación* (k_{+1}) y el fenómeno contrario o *velocidad de disociación* (k_{-1}). En un momento particular, la concentración

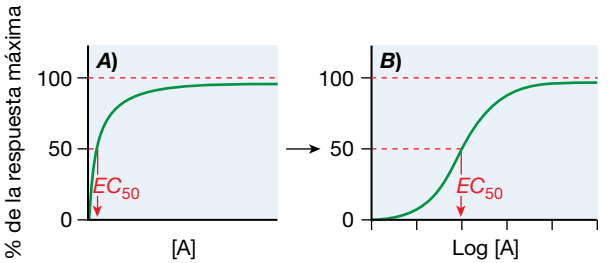


Figura 3-2 *Respuestas graduadas (en el eje y está el porcentaje de la respuesta máxima) expresadas en función de la concentración del fármaco A presente a nivel del receptor.* La forma hiperbólica de la curva en la gráfica ***A)*** asume forma sigmoide cuando se grafica en forma semilogarítmica, como se muestra en la gráfica ***B)***. La concentración del medicamento que produce 50% de la respuesta máxima cuantifica la actividad medicamentosa y se le conoce como EC_{50} (concentración eficaz para obtener una respuesta de 50%). Los límites de concentraciones necesarias para mostrar plenamente la relación de dosis-respuesta (~ 3 $\log_{10}$ [10] unidades) es demasiado amplia para ser útil en el formato lineal de la figura 3-2*A*); por esa razón, casi todas las curvas de dosis-respuesta usan en el eje *x* log [fármaco], como se señala en la figura 3-2*B*). Las curvas de dosis-respuesta presentadas de este modo tienen forma sigmoide y tres propiedades: umbral, inclinación y asíntota máxima. Los tres parámetros anteriores son los que cuantifican la actividad del fármaco.

del complejo ligando/receptor [*LR*] es igual al producto de k_{+1} [*L*][*R*], que es la rapidez de formación del complejo bimolecular *LR*, al que se sustrae el producto k_{-1} [*LR*]; que es la rapidez de disociación de *LR*, para liberar *L* y *R*. En equilibrio (es decir, cuando $\delta[LR]/\delta t = 0$), k_{+1} [*L*][*R*] = k_{-1} [*LR*]. La *constante de disociación en equilibrio* (K_D) es, por lo antes expresado, descrita por la razón de las constantes de velocidad de *anulación* de la respuesta y *comienzo* de la respuesta (k_{-1}/k_{+1}).

En equilibrio la expresión sería:

$$K_D = \frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} \qquad \text{(ecuación 3-2)}$$

La *constante de afinidad* o *constante de asociación en equilibrio* (K_A) es la recíproca de la constante de disociación en equilibrio (es decir, $K_A = 1/K_D$); sobre tal base, un fármaco con gran afinidad posee K_D pequeño y se unirá a un número mayor de receptores particulares, aún a baja concentración, que un fármaco de poca afinidad. Como asunto práctico, la afinidad de un fármaco es influenciada muy a menudo por cambios en su rapidez de disociación (k_{-1}) que en su rapidez de inicio de actividad (k_{+1}).

La ecuación 3-2 permite al farmacólogo conocer (f), como la expresión de la fracción de los receptores ocupada por un agonista:

$$f = \frac{[\text{complejos ligando-receptor}]}{[\text{total de receptores}]} = \frac{[LR]}{[R] + [LR]} \qquad \text{(ecuación 3-3)}$$

Lo anterior puede expresarse en términos de K_A (o K_D) y [*L*]:

$$f = \frac{K_A[L]}{1 + K_A[L]} = \frac{[L]}{[L] + K_D} \qquad \text{(ecuación 3-4)}$$

Con arreglo a dicha relación se deduce que cuando la concentración de un fármaco es igual a K_D (o $1/K_A$), f = 0.5, es decir, el medicamento ocupará la mitad de los receptores. Esta relación describe solamente la ocupación de receptores y no la respuesta final que pudiera ser amplificada por la célula. Muchos sistemas de señales alcanzan una respuesta biológica plena con sólo una fracción de sus receptores ocupados.

La *potencia* se define por el ejemplo de la figura 3-3. Básicamente, cuando dos fármacos producen respuestas equivalentes, se dice que es más potente aquel cuya curva dosis-respuesta (expresada como se muestra en la figura 3-3*A*) queda a la izquierda de la otra (es decir, la concentración que genera un efecto semimáximo [EC_{50}]).

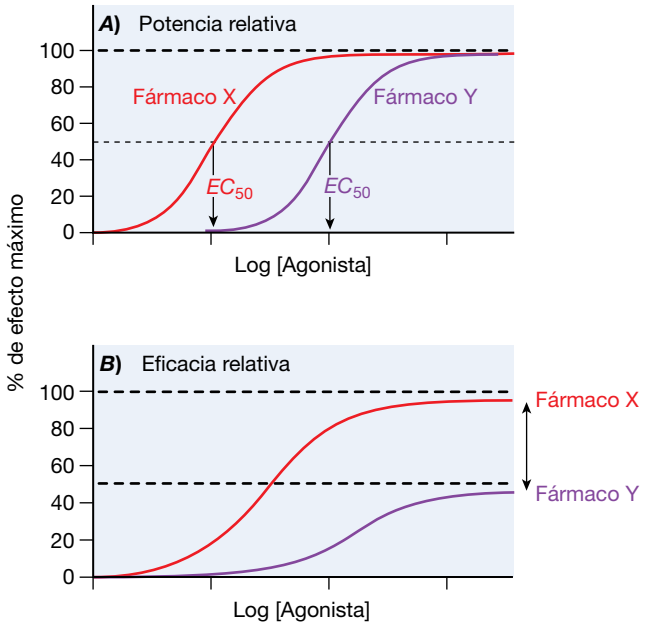


Figura 3-3 *Dos formas de cuantificar el agonismo.* ***A)*** La potencia relativa de dos agonistas (Fármaco X, *línea roja;* Fármaco Y, *línea violeta*) obtenida en el mismo tejido está en función de sus afinidades relativas y eficacias intrínsecas. La EC_{50} del Fármaco X se produce en una concentración que resulta ser una décima de EC_{50} del Fármaco Y. Por esa razón, el Fármaco X es más potente que el Fármaco Y. ***B***) En sistemas en que los dos medicamentos no generan la respuesta máxima que es característica del tejido, la respuesta máxima observada es una función no lineal de sus eficacias intrínsecas relativas. El Fármaco X es más eficaz que el Fármaco Y; sus respuestas fraccionadas asintóticas son de 100% (Fármaco X) y de 50% (Fármaco Y).

La *eficacia* manifiesta la capacidad de un medicamento para activar un receptor y generar una respuesta celular. Sobre tal base, el fármaco con alta eficacia puede ser un agonista total y ocasionar, a determinada concentración, una respuesta completa. El producto con menor eficacia en el mismo receptor tal vez no provoque una respuesta total con ninguna dosis (figura 3-1). El medicamento con poca eficacia intrínseca será un agonista parcial y el que se une a un receptor y no tiene eficacia alguna es un antagonista.

CUANTIFICACIÓN DEL AGONISMO. Cuando en el mismo sistema biológico se mide la potencia relativa de dos agonistas de igual eficacia y los fenómenos señalizadores posteriores son iguales en los dos, al comparar sus acciones se obtiene una medida relativa de su afinidad y eficacia (figura 3-3). En farmacología frecuentemente se describe la respuesta agonista al cuantificar la *concentración eficaz semimáxima* (EC_{50}) capaz de producir un efecto particular. También se pueden comparar las asíntotas máximas en sistemas en que los agonistas no ocasionan una respuesta máxima (figura 3-3*B*). La ventaja de utilizar las máximas es que la propiedad mencionada depende únicamente de la eficacia, en tanto que la *potencia medicamentosa* es una función mixta de afinidad y de eficacia.

CUANTIFICACIÓN DE ANTAGONISMO. Algunos mecanismos de bloqueo de receptores poseen características peculiares de antagonismo. Uno es el *antagonismo competitivo* directo, en el que un medicamento con afinidad por un receptor, pero que no posee eficacia intrínseca, compite con el agonista por el sitio de unión primario en el receptor. La característica peculiar de dicho antagonismo es la producción (que depende de la concentración) de un desplazamiento paralelo a la derecha de la curva de dosis-respuesta agonista, sin cambio en la respuesta máxima (figura 3-4*A*). La magnitud del desplazamiento de la curva hacia la derecha depende de la concentración del antagonista y de su afinidad por el receptor. El antagonista competitivo disminuirá la respuesta a cero.

En forma similar, un *agonista parcial* competirá con un agonista "total" por unirse al receptor. Sin embargo, las concentraciones cada vez mayores de un agonista parcial inhibirán la respuesta hasta un nivel finito característico de

la eficacia intrínseca del medicamento. Los agonistas parciales se pueden usar en terapéutica para "amortiguar" una respuesta al inhibir la estimulación excesiva del receptor, sin anular del todo la estimulación del mismo.

Un antagonista se puede disociar con tanta lentitud del receptor que su acción se prolongue excesivamente. En presencia de un antagonista de disociación lenta, la respuesta máxima al agonista disminuirá (a ciertas concentraciones del antagonista) (figura 3-4*B*). Desde el punto de vista operativo se conoce al fenómeno anterior como *antagonismo no competitivo,* aunque a partir del efecto es imposible deducir inequívocamente el mecanismo molecular de dicha acción. La figura 3-4*B*) muestra las características del *antagonismo irreversible* en el cual una antagonista compite por el mismo sitio de unión que el agonista. El antagonismo no competitivo es producido por un antagonista alostérico o alotópico que se une a un sitio del receptor diferente de aquel al que se une el agonista primario, y por ello cambia la afinidad del receptor hacia el agonista (*antagonismo alostérico o alotópico*). En el caso de un antagonista alostérico, la afinidad del receptor por el agonista disminuye por acción del antagonista (figura 3-4*C*). A diferencia de ello, un medicamento que se une a un sitio alostérico puede potenciar los efectos de los agonistas primarios (figura 3-4*D*) y suele conocerse a dicho fármaco como un *agonista alostérico o coagonista.*

La afinidad de un antagonista competitivo (K_i) por su receptor se puede conocer por medio de técnicas de unión con radioligandos o al medir la respuesta funcional de un sistema a un fármaco, en presencia del antagonista. Las curvas de concentración se elaboran con el agonista solo o con el agonista al que se agrega la concentración eficaz del antagonista (figura 3-4*A*). Al agregar más antagonista (I) se necesitará una concentración mayor del agonista (A) para producir una respuesta equivalente (la respuesta semimáxima o de 50% es un nivel de respuesta que se valora de manera cómoda y precisa). La magnitud del desplazamiento a la derecha en la curva de concentración-dependencia es un índice de la afinidad del inhibidor y un inhibidor de mayor afinidad ocasionará un desplazamiento mayor a la derecha que otro inhibidor de menor afinidad a la misma concentración de inhibidor. Por empleo de las ecuaciones 3-3 y 3-4 es posible elaborar expresiones matemáticas de *ocupación fraccionada* (f) del receptor por parte del agonista, del agonista solo (testigo) y del agonista en presencia del inhibidor.

En el caso de un fármaco agonista (L) solo,

$$f_{\text{testigo}} = \frac{[L]}{[L] + K_D} \qquad \text{(ecuación 3-5)}$$

En el caso de la combinación de agonista y antagonista (I),

$$f_{+I} = \frac{[L]}{[L] + K_D\left(1 + \frac{I}{K_i}\right)} \qquad \text{(ecuación 3-6)}$$

En el supuesto de que se obtendrán respuestas iguales por ocupaciones fraccionadas iguales del receptor, en ausencia y presencia del antagonista, será posible establecer las ocupaciones fraccionadas iguales a las concentraciones del agonista (L y L') que generan respuestas equivalentes en la figura 3-4*A*. Por consiguiente:

$$\frac{L}{L + K_D} = \frac{L'}{L' + K_D\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \qquad \text{(ecuación 3-7)}$$

Simplificando, se obtiene:

$$\frac{L'}{L} - 1 = \frac{[I]}{K_i} \qquad \text{(ecuación 3-8)}$$

donde se conocen todos los valores excepto K_i. De este modo, es posible conocer la K_i en lo que toca a un antagonista competitivo reversible, sin conocer K_D para el agonista y sin necesidad de definir la relación precisa entre el receptor y la respuesta.

VARIABILIDAD FARMACODINÁMICA: FARMACODINÁMICA INDIVIDUAL Y POBLACIONAL

Los individuos varían en la magnitud de su respuesta a la misma concentración de un fármaco, y una persona determinada no siempre reacciona de la misma manera a la misma concentración del medica-

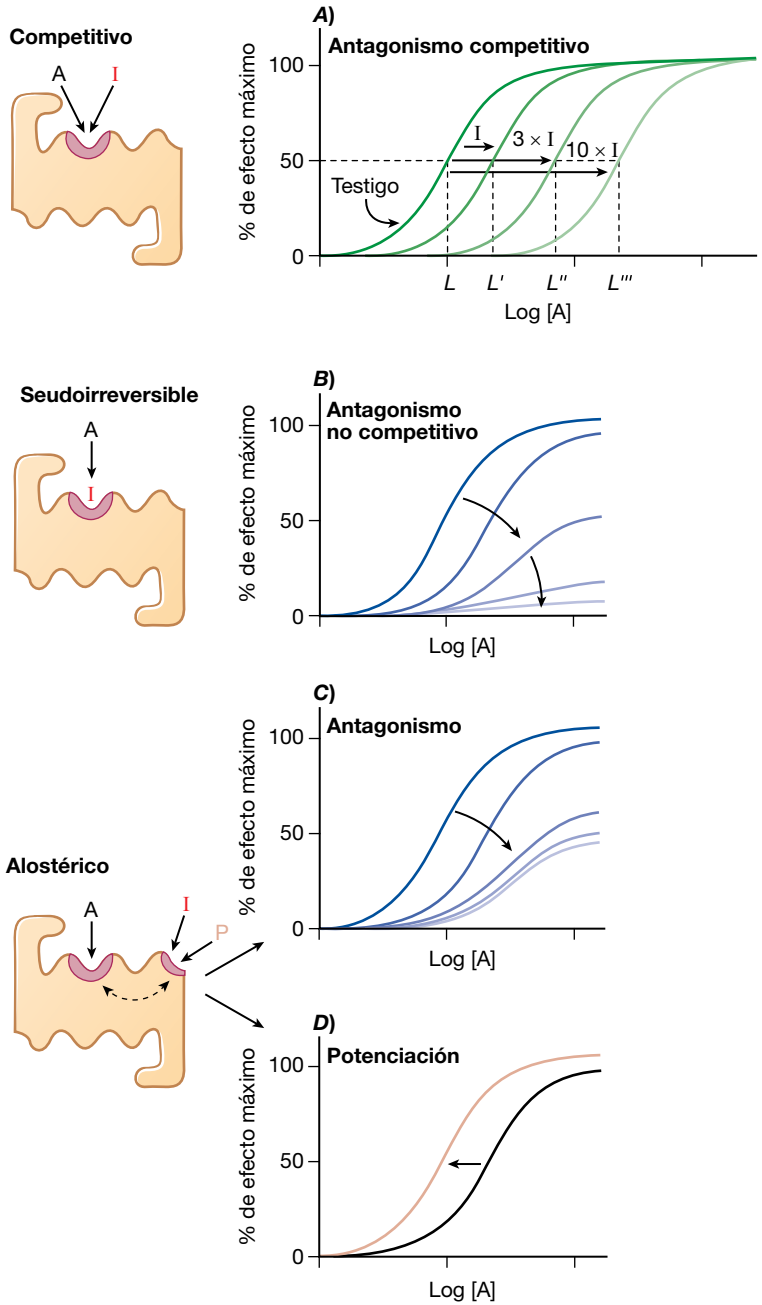


Figura 3-4 *Mecanismos de antagonismo en receptores.* ***A)*** Surge antagonismo competitivo cuando el agonista A y el antagonista I compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. Las curvas de respuesta correspondientes al agonista se desplazan hacia la derecha en una forma que depende de la concentración del antagonista, de modo que aumenta la EC_{50} para el agonista (p. ej., *L* en comparación con *L'*, *L''* y *L'''*) con la concentración del antagonista. ***B)*** Si el antagonista se une al mismo sitio que el agonista pero lo hace de manera irreversible o seudoirreversible (disociación lenta pero sin enlace covalente), ocasionará un desplazamiento de la curva de dosis-respuesta hacia la derecha, con mayor depresión de la respuesta máxima. Surgen efectos alostéricos cuando un ligando alostérico I o P se une a un sitio diferente en el receptor ya sea para inhibir (I) la respuesta (consúltese la gráfica ***C***), o potenciar (P). la respuesta (consúltese la gráfica ***D***). Este efecto es saturable; la inhibición o la potenciación alcanzan una cifra limitante cuando el sitio alostérico está totalmente ocupado.

mento. La capacidad de respuesta medicamentosa puede cambiar por enfermedades o por administración previa de un fármaco. Los receptores son dinámicos y su concentración y función pueden aumentar o disminuir por factores endógenos o exógenos.

Los datos sobre la correlación de los niveles del medicamento con la eficacia y la toxicidad deben ser interpretados en el contexto de la variabilidad farmacodinámica de la población (p. ej., genética, edad, enfermedad y la presencia de otros fármacos administrados simultáneamente). La variabilidad de la respuesta farmacodinámica en la población se puede analizar al elaborar una curva cuántica de concentración-efecto (figura 3-5*A*). La dosis del medicamento necesaria para producir un efecto específico en la mitad de la población (50%) es la *dosis efectiva media* (o mediana) (ED_{50}; consúltese la figura 3-5*A*). En estudios preclínicos la *dosis letal media o mediana* (LD_{50}) se valora en animales de experimentación (figura 3-5*B*). El cociente o razón LD_{50}/ED_{50} es un indicador del *índice terapéutico* que plantea la selectividad de un fármaco para producir el efecto buscado, en comparación con sus efectos adversos. Un término similar, la llamada *ventana terapéutica*, es el rango de concentraciones en el estado de equilibrio dinámico del fármaco que generan eficacia terapéutica con toxicidad mínima (figuras 2-6 y 3-6). En estudios en seres humanos, la dosis (o de preferencia, la concentración) de un medicamento necesario para producir efectos tóxicos, se compara con la concentración requerida para lograr efectos terapéuticos en la población y así valorar el *índice terapéutico clínico*. La concentración o la dosis del medicamento necesarias para producir un efecto terapéutico en la mayoría de la población, por lo común se "traslapará" con la concentración requerida para producir efectos tóxicos en algunas personas de tal conglomerado, a pesar de que pueda ser grande el índice terapéutico del medicamento en un paciente individual. Por todo lo comentado, una *ventana terapéutica de la población* expresa los límites o rango de concentraciones en que es grande la posibilidad de eficacia y pequeña la probabilidad de efectos adversos (véase la figura 3-6); ello no garantiza eficacia ni seguridad. *En consecuencia, el uso de la ventana terapéutica de la población para ajustar la dosis de un fármaco, debería complementarse por la identificación de marcadores clínicos e indirectos apropiados del efecto o efectos del medicamento.*

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DEL MEDICAMENTO. Innumerables factores contribuyen a la enorme variabilidad de un paciente a otro, de la dosis necesaria para que el tratamiento sea óptimo, como se observa con muchos medicamentos (figura 3-7). En los capítulos 2, 5, 6 y 7 se describen con mayor detalle los efectos de dichos factores en la variabilidad de la farmacocinética medicamentosa.

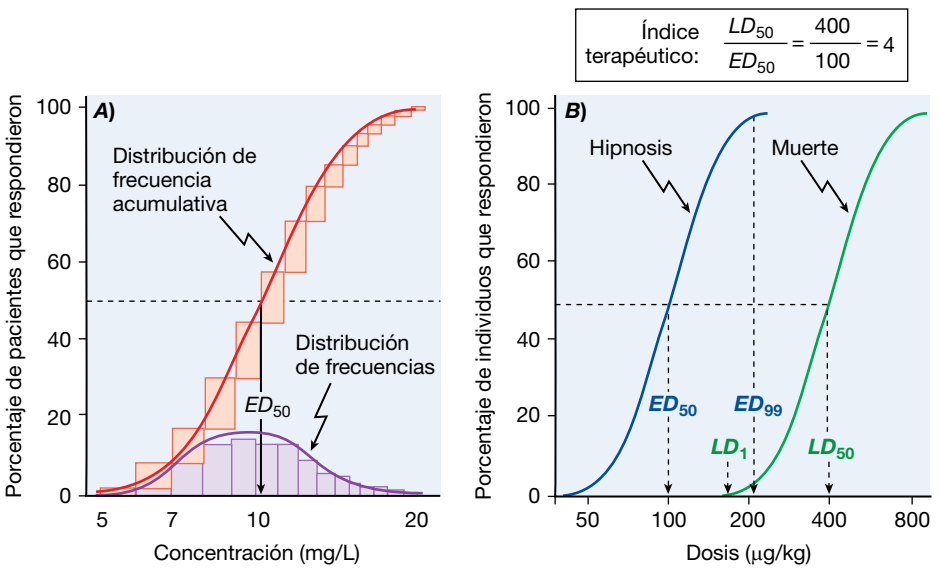


Figura 3-5 *Curvas de distribución de frecuencia y curvas de concentración cuántica-efecto y dosis-efecto.* ***A)*** *Curvas de distribución de frecuencia.* Se realizó un experimento en 100 sujetos y en cada uno de ellos se cuantificó la concentración plasmática efectiva que produjo una respuesta cuántica. Se expresó gráficamente el número de sujetos que necesitaron cada dosis, lo cual generó una distribución de frecuencia log-normal (*barras moradas*). La distribución de frecuencia normal, sumada, generó la distribución de frecuencia acumulativa —una curva sigmoide, que es una curva de concentración— efecto cuántica (barras rojas, línea roja). ***B)*** *Curvas de dosis-efecto cuánticas.* Se inyectaron dosis variables de un fármaco a animales y se cuantificaron y expresaron gráficamente las respuestas. El cálculo del índice terapéutico, la proporción de LD_{50} con ED_{50}, es indicadora de la selectividad que muestra un fármaco para producir sus efectos buscados, en relación con sus efectos tóxicos. Consúltese el texto para explicaciones adicionales.

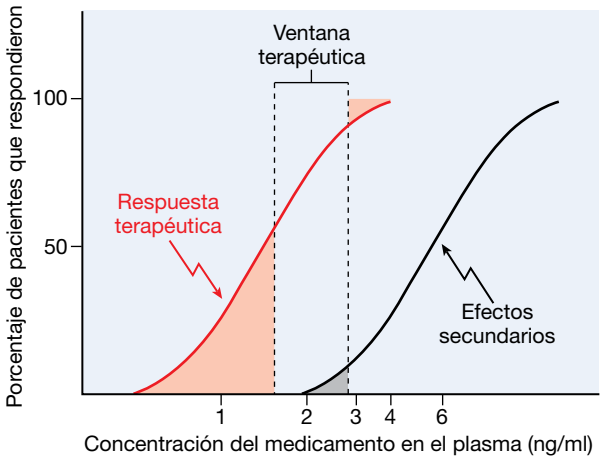


Figura 3-6 *Relación de la ventana terapéutica de concentraciones de fármacos, con sus efectos terapéuticos y adversos en la población.* El eje de ordenadas es lineal y el de abscisas, logarítmico.

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS. La administración conjunta de otros agentes que incluyen productos que se obtienen con receta o sin ella, así como complementos y productos nutricéuticos, ocasiona alteraciones notables en los efectos de algunos medicamentos. Tales interacciones pueden ocasionar efectos tóxicos o inhibir el efecto del medicamento y el beneficio terapéutico. Hay que tomar siempre en consideración las interacciones medicamentosas cuando surgen respuestas inesperadas a fármacos. El conocimiento de los mecanismos de las interacciones medicamentosas constituye una base estructural para evitarlas. Las interacciones pueden ser farmacocinéticas (la llegada de un medicamento a su sitio de acción es alterada por un segundo fármaco), o farmacodinámicas (la respuesta del sitio de acción del medicamento es modificada por el segundo fármaco). En el capítulo 2 se señalan ejemplos de interacciones farmacocinéticas que aumentan o disminuyen la llegada de un fármaco a su sitio de acción. En un sujeto con múltiples cuadros patológicos que obligan a usar medicamentos diversos, puede ser difícil identificar los efectos adversos causados por interacciones medicamentosas y saber si son de tipo farmacocinético, farmacodinámico o una combinación de interacciones.

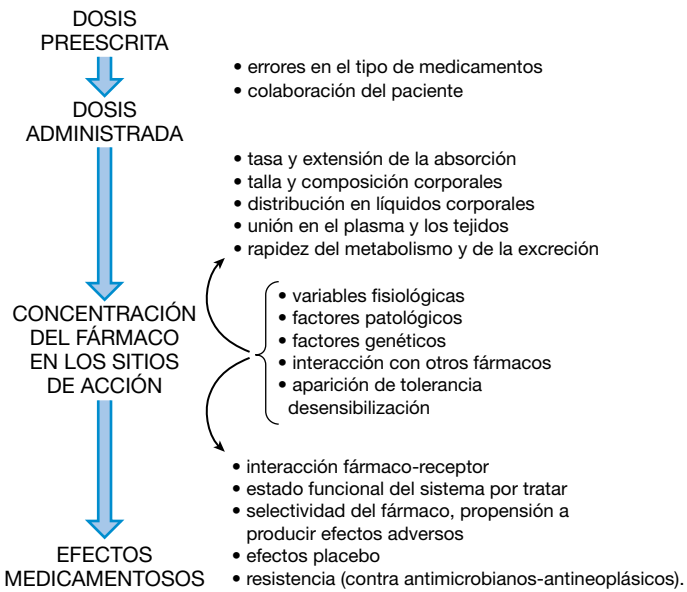


Figura 3-7 *Factores que influyen en la respuesta a una dosis de un fármaco administrado.*

Las combinaciones terapéuticas constituyen el tratamiento óptimo de muchas enfermedades que incluyen insuficiencia cardiaca (capítulo 28), hipertensión (capítulo 27) y cáncer (capítulos 60-63). Sin embargo, algunas combinaciones de fármacos generan interacciones farmacodinámicas que originan efectos adversos. Por ejemplo, los nitrovasodilatadores originan relajación del músculo de fibra lisa en vasos (vasodilatación) por un mecanismo de incremento de GMP cíclico que depende del óxido nítrico (NO) en el músculo de dicha fibra vascular. Los efectos farmacológicos de sildenafil, tadalafil y vardenafil son consecuencia de inhibición de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico tipo 5 (PDE5; *5- cyclic nucleotide phosphodiesterase*) que hidroliza GMP cíclico y genera 5′GMP en los vasos. Por esa razón, la administración conjunta de un donador de NO (como nitroglicerina) con un inhibidor de la enzima PDE5 puede ocasionar hipotensión potencialmente catastrófica. El anticoagulante ingerible warfarina posee un margen estrecho entre la inhibición terapéutica de la formación de coágulos y las complicaciones hemorrágicas, y puede generar innumerables interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes. Las alteraciones en la concentración de vitamina K obtenida de los alimentos puede afectar significativamente la farmacodinámica de la warfarina y obligar a modificar sus dosis; los antibióticos que alteran la flora intestinal disminuyen la síntesis de vitamina K por bacterias, lo que intensifica el efecto de la warfarina; la administración simultánea de antiinflamatorios no esteroides (NSAID; *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) con la warfarina incrementa cuatro veces el riesgo de hemorragia en el tracto digestivo, en comparación con la warfarina sola. La aspirina, al inhibir la agregación plaquetaria, agrava la incidencia de hemorragia en sujetos tratados con warfarina.

Muchos fármacos se valoran en jóvenes y adultos en etapa media de la vida y son escasos los datos de su empleo en niños y ancianos. En los extremos de la vida, es posible que se alteren la farmacocinética y la farmacodinámica de medicamentos, lo cual posiblemente obligará a modificar de manera sustancial la dosis o el régimen posológico para producir en forma segura e innocua el efecto clínico buscado.

Mecanismos de acción de medicamentos

RECEPTORES QUE MODIFICAN LAS CONCENTRACIONES DE LOS LIGANDOS ENDÓGENOS

Un gran número de medicamentos actúan al alterar la síntesis, el almacenamiento, la liberación, el transporte o el metabolismo de ligandos endógenos, tales como neurotransmisores, hormonas y otros mediadores intercelulares. Por ejemplo, entre los fármacos que actúan en la neurotransmisión adrenérgica (capítulos 8 y 12) están la α-metiltirosina [inhibe la síntesis de norepinefrina (NE; *norepinephrine*)], cocaína (bloquea la recaptación de NE), anfetamina (induce la liberación de NE) y selegilina (inhibe la degradación de NE por monoaminooxidasa: MAO). Se conocen ejemplos similares en otros sistemas de neurotransmisores que incluyen acetilcolina (capítulos 8 y 10), dopamina (DA; *dopamine*) y serotonina (5HT; *5-hidroxitriptamine*) (capítulos 13-15). Los fármacos que afectan la síntesis de mediadores circulantes, como los péptidos vasoactivos (los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; capítulo 26), y los autocoides derivados de lípidos (como inhibidores de la ciclooxigenasa; capítulo 33) también se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, la inflamación y la isquemia del miocardio.

RECEPTORES QUE REGULAN EL MEDIO IÓNICO

Un número relativamente pequeño de fármacos modifican el medio iónico de la sangre, la orina y el tracto digestivo. Los receptores de tales fármacos son bombas y transportadores de iones, de los cuales muchos se expresan únicamente en las células especializadas del riñón y del tracto digestivo. La mayoría de los diuréticos (como furosemida, clorotiazida y amilorida) actúan al modificar de modo directo las bombas y los transportadores iónicos en células epiteliales de la nefrona, lo que intensifica el desplazamiento de iones sodio y su paso a la orina, o al alterar la expresión de las bombas iónicas en tales células (como la aldosterona). Otra molécula importante en terapéutica es la H^+, K^+-ATPasa (bomba de protones) de las células parietales del estómago. La inhibición irreversible de dicha bomba de protones por parte de fármacos como el esomeprazol reduce la secreción de ácido estomacal en 80-95% (capítulo 45).

VÍAS CELULARES ACTIVADAS POR RECEPTORES FISIOLÓGICOS

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES. Los receptores fisiológicos desempeñan dos funciones importantes que son la unión con ligandos y la propagación de mensajes (como la señalización). Ambas funciones denotan la existencia de dos dominios funcionales dentro del receptor: el *dominio al que se une el ligando* y un *dominio efector*.

Las acciones reguladoras de un receptor se pueden ejercer de manera directa en las moléculas efectoras de la célula, en *proteínas efectoras* o pueden ser transmitidas por moléculas intermediarias de señalización celular llamadas

transductoras. Se conocen como el *sistema de receptor-efector* o *vía de transducción de señales*, al conjunto del receptor, su molécula celular efectora y las moléculas intermediarias que participen. A menudo, la proteína proximal efectora celular no constituye el "blanco" fisiológico último, sino más bien una enzima, un conducto iónico o una proteína transportadora que crea, moviliza o degrada una pequeña molécula (p. ej., un nucleótido cíclico, el trisfosfato de inositol o el NO), o un ión (como el Ca^{2+}), denominado *segundo mensajero*. Los mensajeros de este tipo se difunden en la zona proximal a su punto de síntesis o liberan y transmiten información a diversas moléculas "blanco" que pueden integrar señales múltiples. Originalmente se pensó que estos segundos mensajeros constituían moléculas de difusión libre dentro de la célula, pero los estudios imagenológicos han indicado que su difusión y acciones intracelulares son "limitadas" por compartimentalización (localización selectiva del complejo receptor-transductor-efector-señal de terminación) establecidos por interacciones de lípidos-proteínas y proteína-proteína. Todas las células expresan formas múltiples de proteínas diseñadas para localizar las vías de señalización por interacciones interproteínicas, y se les conoce como *proteínas de andamiaje o fijación*.

Los receptores y las proteínas efectoras y transductoras asociadas a ellos, también actúan como integradores de información, dado que coordinan señales de múltiples ligandos entre sí y con la actividad diferenciada de la célula "efectora". Por ejemplo, en muchos tejidos excitables están integrados los sistemas de transducción de señales regulados por cambios en AMP cíclico (cAMP; *cyclic adenosine monophosphate*) y Ca^{2+} intracelular. En los miocardiocitos, cualquier incremento de cAMP celular causado por activación de receptores β adrenérgicos intensifica la contractilidad del corazón al acelerar su ritmo y aumenta la cantidad de Ca^{2+} que llega al aparato contráctil; de ese modo, cAMP y Ca^{2+} son señales contráctiles positivas en los miocitos cardiacos. A diferencia de ello, cAMP y Ca^{2+} ocasionan efectos contrarios en la contractilidad de células de músculo de fibra lisa: por lo regular, el Ca^{2+} es una señal contráctil, aunque la activación de los receptores β adrenérgicos en tales células activa la vía de cAMP-PKA (proteína cinasa A) que originará relajación a través de la fosforilación de proteínas que median las señales de Ca^{2+}, como la cinasa de la cadena ligera de miosina y los conductos iónicos que hiperpolarizan la membrana celular.

Otra propiedad importante de los receptores fisiológicos es su capacidad de amplificar significativamente una señal fisiológica. Neurotransmisores, hormonas y otros ligandos extracelulares frecuentemente se encuentran en concentraciones muy bajas (niveles de nM a μM), en el dominio de unión del ligando de un receptor. Sin embargo, el dominio efector o la vía de transducción de señales suelen tener enzimas y cascadas enzimáticas que amplifican por mecanismos catalíticos la señal preescogida; tales sistemas de señalización constituyen "blancos" excelentes para la acción de fármacos.

FAMILIAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Los receptores de moléculas reguladoras fisiológicas se asignan a familias funcionales que comparten estructuras moleculares y mecanismos bioquímicos comunes. El cuadro 3-1 señala seis familias principales de receptores y da ejemplos de sus ligandos fisiológicos, sus sistemas de transducción de señales y de fármacos que los modifican.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G (GPCR)

Los receptores mencionados (GPCR; *G protein-coupled receptors*) abarcan el espesor de la membrana plasmática en la forma de un haz de siete hélices α (figura 3-8). Entre los ligandos de GPCR están los neurotransmisores como acetilcolina, aminas biógenas como la norepinefrina (NE), todos los eicosanoides y otras moléculas de señalización de lípidos, hormonas peptídicas, opioides, aminoácidos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y otros ligandos peptídicos y proteínicos. Las GPCR son reguladores importantes de la actividad en el sistema nervioso central y son los receptores de neurotransmisores del sistema nervioso autónomo periférico. Dada su abundancia e importancia fisiológica, los receptores que mencionamos son los "blancos" para muchos fármacos.

Subtipos de GPCR. Se conocen múltiples subtipos de receptores dentro de la familia de GPCR. Inicialmente los estudios de unión con ligandos identificaron subtipos de receptores; la clonación molecular aceleró enormemente el descubrimiento y la identificación de más subtipos; su expresión como proteínas recombinantes ha facilitado el descubrimiento de fármacos con selectividad por subtipos. Sin embargo, la diferenciación entre las clases y los subtipos de receptores suele ser arbitraria o histórica. Los receptores α_1, α_2 y β adrenérgicos difieren entre sí en la selectividad por ligandos y en el acoplamiento a las proteínas G (G_q, G_i y G_s, respectivamente), aunque se considera que α y β son clases de receptores, y α_1 y α_2, subtipos. Las diferencias farmacológicas entre los subtipos de receptores se aprovechan en terapéutica gracias a la invención y uso de fármacos con selectividad por receptores. Por ejemplo, los agonistas β_2 adrenérgicos como la terbutalina se utilizan para obtener broncodilatación en el tratamiento del asma, en un intento de llevar al mínimo los efectos adversos en el corazón causados por la estimulación del receptor β_1 adrenérgico (capítulo 12). Por el contrario, el uso de los antagonistas con selectividad por β_1 lleva al mínimo la posibilidad de broncoconstricción en personas tratadas por hipertensión o angina de pecho (capítulos 12 y 27).

Cuadro 3-1

Receptores fisiológicos.

FAMILIA ESTRUCTURAL	FAMILIA FUNCIONAL	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	EFECTORES Y TRANSDUCTORES	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
	Receptores adrenérgicos β	NE, Epi, Da	G_s; AC	Dobutamina, propranolol
GPCR	Receptores colinérgicos muscarínicos	ACh	G_i y G_q; AC, conductos iónicos, PLC	Atropina
	Receptores de eicosanoides	Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos	Proteínas G_s, G_i y G_q	Misoprostol, montelukast
	Receptores de trombina (PAR)	Péptido receptor	$G_{12/13}$, GEF	(en fase de desarrollo galénico)
Conductos iónicos	Activados por ligandos	ACh (M_2), GABA, 5HT	Na^+, Ca^{2+}, K^+, Cl^-	Nicotina, gabapentina
	Activados por voltaje	Ninguno (activados por despolarización de la membrana)	Na^+, Ca^{2+}, K^+, otros iones	Lidocaína, verapamilo
Enzimas transmembrana	Tirosina cinasas receptoras	Insulina, PDGF, EGF VEGF, factores de crecimiento	Proteínas con dominios PTB y SH2	Herceptina, imatinib
	GC propio de la membrana	Péptidos natriuréticos	GMP cíclico	Neseritida
Transmembrana, no enzimáticos	Receptores de citocina	Interleucinas y otras citocinas	Jak/STAT, tirosina cinasas solubles	
	Receptores de tipo Toll	LPS, productos bacterianos	MyD88, IARK, NF-κB	
Receptores nucleares	Receptores de esteroides	Estrógeno, testosterona	Coactivadores	Estrógenos, andrógenos, cortisol
	Receptores de hormona tiroidea	Hormona tiroidea		Hormona tiroidea
	PPARγ	Eicosanoides, LDL oxidada	RXR	Tiazolidindionas
Enzimas intracelulares	GC soluble	NO, Ca^{2+}	GMP cíclico	Nitrovasodilatadores

Abreviaturas: AC, adenilato ciclasa; GC, guanilato ciclasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; PAR, receptor activado por proteasa; PLC, fosfolipasa C; PPAR, receptor activado por proliferador de peroxisoma; PTB y SH2, dominios de unión con fosfotirosina; RXR, receptor X de retinoide.

Dimerización del receptor. Los diversos GPCR experimentan homodimerización y heterodimerización y posiblemente oligomerización. La dimerización de los receptores puede regular la afinidad y la especificidad del complejo por proteínas G y la sensibilidad del receptor a la fosforilación por parte de cinasas del receptor y la unión de arrestina, fenómenos importantes para terminar la acción de los agonistas y para retirar a los receptores de la superficie celular. La dimerización también puede permitir la unión de receptores a otras proteínas reguladoras como los factores de transcripción.

PROTEÍNAS G. Las proteínas GPCR pertenecen a una familia de proteínas heterotriméricas reguladoras de la unión a GTP denominadas *proteínas G*; éstas son transductoras de señales que transportan información del receptor unido al agonista a una o más proteínas efectoras. Los efectores regulados por proteínas G incluyen enzimas como la adenilil ciclasa, la fosfolipasa C, la fosfodiesterasa del GMP cíclico (PDE6) y a los conductos iónicos de membrana que muestran selectividad por Ca^{2+} y K^+ (cuadro 3-1 y figura 3-8).

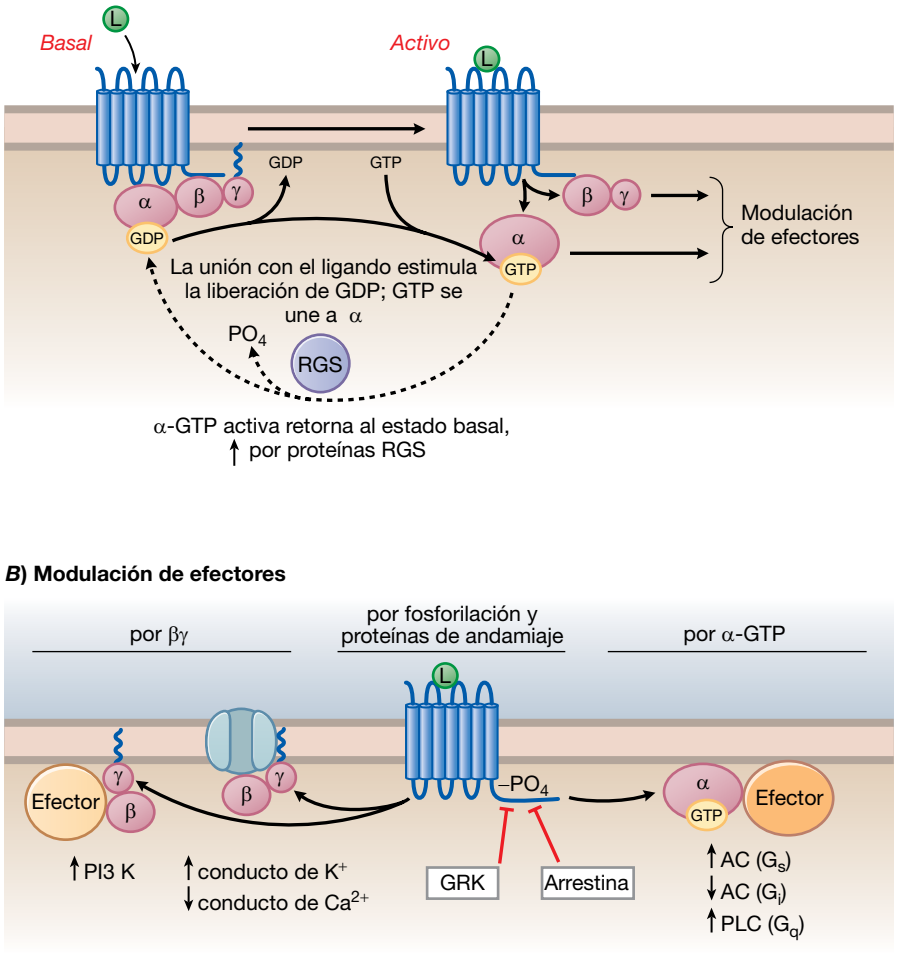


Figura 3-8 *Estimulación del receptor acoplado a proteína G por un ligando; activación de la proteína G y estimulación de efectores seleccionados.* En ausencia del ligando, el receptor y el heterotrímero de la proteína G forman un complejo en la membrana, con la subunidad Gα unida a GDP. Después de la unión del ligando, el receptor y la subunidad α de la proteína G experimentan un cambio conformacional que resulta en la liberación de GDP, la unión de GTP, y la disociación del complejo. La subunidad Gα activada unida a GTP y el dímero βγ liberado, se unen a efectores y los regulan. El sistema vuelve al estado basal por hidrólisis del GTP en la subunidad α; reacción que es fuertemente intensificada por los reguladores de las proteínas señalizadoras (RGS) de la proteína G. La estimulación prolongada del receptor puede hacer que disminuya su número (regulación sustrativa). Este fenómeno es comenzado por las cinasas receptoras de proteína G (GRK) que fosforilan la cola C-terminal del receptor, lo cual induce el reclutamiento de proteínas llamadas arrestinas, mismas que se unen al receptor en la superficie interna, desplazan las proteínas G, e inhiben la señalización. En el texto se hacen descripciones detalladas de estas vías de señalización en relación con las acciones terapéuticas de fármacos que las modifican.

El heterotrímero de la proteína G consiste en una subunidad α que se une al nucleótido de guanina que permite el reconocimiento específico de receptores y efectores, y un dímero acompañante con las subunidades β y γ que interviene para conferir la localización en la membrana del heterotrímero de proteína G por prenilación de la subunidad γ. En el estado basal del complejo receptor-heterotrímero, la subunidad α contiene GDP unido, y el complejo α-GDP: βγ está unido al receptor sin ligando (figura 3-8). Las subunidades α pertenecen a cuatro familias (G_s, G_i, G_q y $G_{12/13}$) que son las encargadas de acoplar los GPCR a efectores relativamente diferentes. La subunidad α G_s activa de modo uniforme la adenilil ciclasa; la subunidad α G_i inhibe algunas isoformas de adenilil ciclasa; la subunidad α G_q activa

todas las formas de fosfolipasa C-β (PLCβ) y las subunidades α $G_{12(13)}$ se unen a los factores de intercambio del nucleótido de guanina (GEF; *guanine nucleotide exchange factors*), como el p115RhoGEF para las proteínas pequeñas de unión con GTP, Rho y Rac. No hay certeza de la especificidad señalizadora de un gran número de posibles combinaciones de βγ; sin embargo, se sabe que los conductos de K^+ y Ca^{2+} y la cinasa PI-3 (PI3K) son algunos de los efectores del dímero βγ libre. La figura 3-8 y su leyenda resumen el esquema básico de activación/inactivación de los sistemas vinculados con GPCR.

SISTEMAS DE SEGUNDO MENSAJERO

AMP CÍCLICO. El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP; *cyclic adenosine monophosphate*) es sintetizado por la adenilil ciclasa; su estimulación es mediada por la subunidad α G_s, y su inhibición por la subunidad α G_i. En mamíferos se conocen nueve isoformas membranales de adenilil ciclasa (AC; *adenylyl cyclase*) y una isoforma soluble. El AMP cíclico generado por las adenilil ciclasas actúa en tres principales moléculas en casi todas las células, la proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA; *protein kinase*); los factores de intercambio de nucleótido de guanina regulados por cAMP denominados EPAC (factores de intercambio activados directamente por cAMP) (EPAC; *exchange factors activated by cAMP*), y a través de la fosforilación de PKA de un factor de transcripción denominado proteína de unión a un elemento de respuesta de cAMP (CREB; *cAMP response element binding protein*). En células con funciones especializadas, el cAMP puede tener otras moléculas "blanco" adicionales, como los conductos iónicos regulados por nucleótidos cíclicos, las fosfodiesterasas reguladas por nucleótidos cíclicos (PDE; *phosphodiesterases*) y algunos transportadores ABC (MRP4 y MRP5) (capítulo 7).

PKA. La holoenzima proteína-cinasa A (PKA; *protein kinase A*) está formada por dos subunidades catalíticas (C) ligadas de manera reversible a un dímero de subunidades reguladoras (R) para formar un complejo heterotetramérico (R_2C_2). Una vez que se activa la AC y aumentan las concentraciones de cAMP, se unen cuatro moléculas de cAMP al complejo R_2C_2, dos a cada subunidad R, y se produce un cambio de conformación en las subunidades R, disminuyendo su afinidad por las subunidades C, lo cual origina su activación. Las subunidades C activas fosforilan residuos de serina y de treonina en sustratos proteínicos específicos. Se conocen múltiples isoformas de PKA; la clonación molecular ha permitido identificar las isoformas α y β de las subunidades reguladoras (RI y RII), y también tres isoformas de la subunidad C que son Cα, Cβ y Cγ. Las subunidades R están situadas en diferentes sitios subcelulares y muestran distintas afinidades de unión por cAMP, de modo que originan holoenzimas PKA con diferentes umbrales de activación. La función de PKA también es modulada por el sitio subcelular que ocupan, mediadas por proteínas de fijación de cinasa-A (AKAP; *A-kinase anchoring proteins*).

PKG. La estimulación de receptores que aumentan las concentraciones intracelulares de GMP cíclico (figura 3-11) inducen la activación de la proteína-cinasa G que depende de GMP cíclico (PKG; *protein kinase G*), que fosforila algunos de los mismos sustratos de PKA y otros que son específicos de PKG. A diferencia de la estructura heterotetramérica (R_2C_2) de la holoenzima PKA, el dominio catalítico y los dominios de unión del nucleótido cíclico de la PKG se expresan en la forma de un solo polipéptido, que se dimeriza para formar la holoenzima PKG.

PKG existe en dos formas homólogas que son PKG-I y PKG-II. La primera tiene un N-terminal acetilado, está presente en el citoplasma y muestra dos isoformas (Iα y Iβ) que son producidas por empalme alterno. PKG-II posee un N-terminal miristilado, está asociado a la membrana y se le localiza por proteínas de fijación de PKG en una forma análoga a la que se conoce para PKA, aunque los dominios de fijación de PKA y PKG son estructuralmente muy diferentes. Los efectos farmacológicamente importantes del aumento de la concentración de GMP cíclico incluyen la modulación de la activación plaquetaria y la relajación del músculo de fibra lisa. Los receptores vinculados con la síntesis de cGMP se exponen más adelante en una sección separada.

PDES. Las fosfodiesterasas (PDE; *phosphodiesterases*) de nucleótidos cíclicos, forman otra familia de proteínas señalizadoras importantes, cuyas actividades son reguladas por la rapidez de la transcripción génica y también por segundos mensajeros (nucleótidos cíclicos o Ca^{2+}) y por interacciones con otras proteínas señalizadoras como la β arrestina y las proteína-cinasas. Las PDE hidrolizan el enlace de 3′,5′-fosfodiéster cíclico en cAMP y cGMP y con ello terminan su acción. Las enzimas comprenden una superfamilia con > 50 diferentes proteínas de tipo PDE. Las especificidades de sustratos de las diferentes proteínas PDE incluyen las que son específicas de la hidrólisis de cAMP; de la hidrólisis de cGMP y algunas de las que hidrolizan ambos nucleótidos cíclicos. Las PDE (predominantemente las formas PDE3) son moléculas blanco para la acción medicamentosa en el tratamiento de enfermedades como asma, trastornos cardiovasculares como insuficiencia cardiaca, ateroesclerosis coronaria, enfermedad arterial periférica y problemas neurológicos. Los inhibidores de PDE5 (como el sildenafil) se usan para tratar neumopatía, obstrucción pulmonar crónica y disfunción eréctil.

VÍA DE G_0-PLC-DAG/IP_3-CA^{2+}. El calcio es un mensajero importante de todas las células y regula diversas respuestas que incluyen la expresión génica, la contracción, la secreción, el metabolismo y la actividad eléctrica. Dicho ion penetra en la célula por conductos que le son propios en la membrana plasmática (véase "Conductos iónicos", más adelante), o puede ser liberado por hormonas o factores de crecimiento a partir de reservas intracelulares. En concordancia con su participación como elemento de señalización, el nivel de Ca^{2+} basal en las células se conserva en límites de 100 nM por medio de bombas de Ca^{2+} de la membrana que expulsan dicho ion al espacio extracelular,

y la Ca^{2+}-ATPasa del retículo sarcoplásmico (SR; *sarcoplasmic reticulum*; SERCA; *sarcoplasmic reticulum* Ca^{2+}-*ATPase*) en la membrana del retículo endoplásmico (ER; *endoplasmic reticulum*) que acumula Ca^{2+} en el sitio de almacenamiento en ER/SR.

Las hormonas y los factores de crecimiento liberan el Ca^{2+} de su sitio de almacenamiento intracelular, que es el retículo endoplásmico, a través de una vía de señales que comienza con la activación de la fosfolipasa C (PLC; *phospholipase C*) en la membrana plasmática, de la que se conocen dos formas primarias que son PLCβ y PLC*γ*. Diversas GPCR que se acoplan a G_q o G_i activan PLCβ por la activación de la subunidad α de la proteína G (figura 3-8) y liberan el dímero βγ. Tanto la subunidad α ligada a G_q-GTP o al dímero βγ pueden activar algunas isoformas de PLCβ. Las isoformas de PLC*γ* son activadas por fosforilación de la tirosina incluida la fosforilación por el receptor y por tirosina-cinasas fuera del receptor.

Las PLC son enzimas citosólicas que se desplazan (se translocan) a la membrana plasmática una vez que se estimula el receptor. Ya activas, hidrolizan un fosfolípido menor de membrana que es el 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol, para generar dos señales intracelulares que son el 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3) y el lípido diacilglicerol (DAG); este último activa directamente a miembros de la familia de la proteína-cinasa C (PKC). IP_3 difunde al retículo endoplásmico, en el cual activa al receptor IP_3 en la membrana del retículo mencionado, y causa la liberación del Ca^{2+} almacenado en dicha estructura reticular. La liberación del Ca^{2+} de sus reservas intracelulares hace que, en segundos, aumente muchas veces el nivel de dicho ion en el citoplasma, y activa las enzimas sensibles a calmodulina como PDE del AMP cíclico y la familia de proteína-cinasas sensibles a Ca^{2+}/calmodulina (CaM), como la fosforilasa-cinasa, la cinasa de la cadena ligera de miosina y las cinasas II y IV de CaM. Con arreglo a la función diferenciada de células, las cinasas de Ca^{2+}/calmodulina y la PKC pueden regular la mayor parte de los fenómenos anterógrados en las células activadas.

CONDUCTOS IÓNICOS

Los cambios en el flujo de iones a través de la membrana plasmática son fenómenos reguladores de importancia decisiva, tanto en las células excitables como en las no excitables. Para establecer los gradientes electroquímicos necesarios para conservar un potencial de membrana, todas las células expresan transportadores iónicos de Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-. Por ejemplo, la Na^+, K^+-ATPasa gasta ATP celular para bombear Na^+ para expulsarlo de la célula, y hacer que penetre en ella el K^+. Los gradientes electroquímicos establecidos por tal mecanismo son utilizados por tejidos excitables como los nervios y los músculos para generar y transmitir impulsos eléctricos, por parte de células no excitables para inducir fenómenos bioquímicos y secretores, y por todas las células para sustentar diversos procesos secundarios de cotransporte unidireccional y bidireccional (capítulo 5). Dada su intervención como reguladores de la función celular, dichas proteínas son moléculas importantes para la acción de fármacos. La familia heterogénea de conductos iónicos se subdivide en subfamilias basadas en los mecanismos que abren los conductos, su arquitectura y los iones que conducen. También se les clasifica en conductos o conductos activados por voltaje, ligandos, reservas, estiramiento y temperatura.

CONDUCTOS ACTIVADOS POR VOLTAJE. Los seres humanos expresan múltiples isoformas de conductos activados por voltaje, para los iones Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-. En células nerviosas y musculares los conductos de Na^+ activados por voltaje son los encargados de generar los robustos potenciales de acción que despolarizan la membrana desde su potencial de reposo de −70 mV hasta un potencial de +20 mV en unos cuantos milisegundos. Los conductos de Na^+ están compuestos de tres subunidades, una subunidad α formadora del poro y dos subunidades β reguladoras (figura 3-9*A*). Los conductos de Na^+ activados por voltaje en las neuronas del dolor son sitios de acción de anestésicos locales como la lidocaína y la tetracaína que bloquean el poro, inhiben la despolarización y con ello bloquean la sensación de dolor. También son sitios de acción de algunas toxinas marinas naturales, como la tetrodotoxina y la saxitoxina (capítulo 20). Los conductos de Na^+ activados por voltaje también son sitios importantes de acción de muchos fármacos utilizados para tratar arritmias cardiacas (capítulo 29).

Los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje poseen una arquitectura similar a los de Na^+, con una gran subunidad α (cuatro dominios de cinco hélices que abarcan la membrana) y tres subunidades reguladoras (subunidades β, δ y γ). Los conductos de Ca^{2+} pueden ser los encargados de iniciar un potencial de acción (como ocurre en las células marcapaso del corazón), pero más a menudo son los encargados de modificar la forma y la duración de un potencial de acción iniciado por los conductos de Na^+ activados rápidamente por voltaje; dichos conductos inician la penetración de Ca^{2+} que estimula la liberación de neurotransmisores en los sistemas nerviosos central, entérico y autónomo y que controlan la frecuencia cardiaca y la conducción de impulsos en tejido cardiaco (capítulos 8, 13 y 27). Los conductos de Ca^{2+} de tipo L activados por voltaje, están sometidos a regulación adicional por medio de fosforilación por PKA. Los conductos de dicho ion activados por voltaje expresados en músculo de fibra lisa regulan el tono vascular; la concentración intracelular de Ca^{2+} es un factor crítico para regular el estado de fosforilación del aparato contráctil por medio de la actividad de la cinasa de cadena ligera de miosina, sensible a Ca^{2+}/calmodulina. Los antagonistas del conducto de Ca^{2+} como nifedipino, diltiazem y verapamilo son vasodilatadores eficaces y se utilizan ampliamente para combatir la angina, las arritmias cardiacas y la hipertensión.

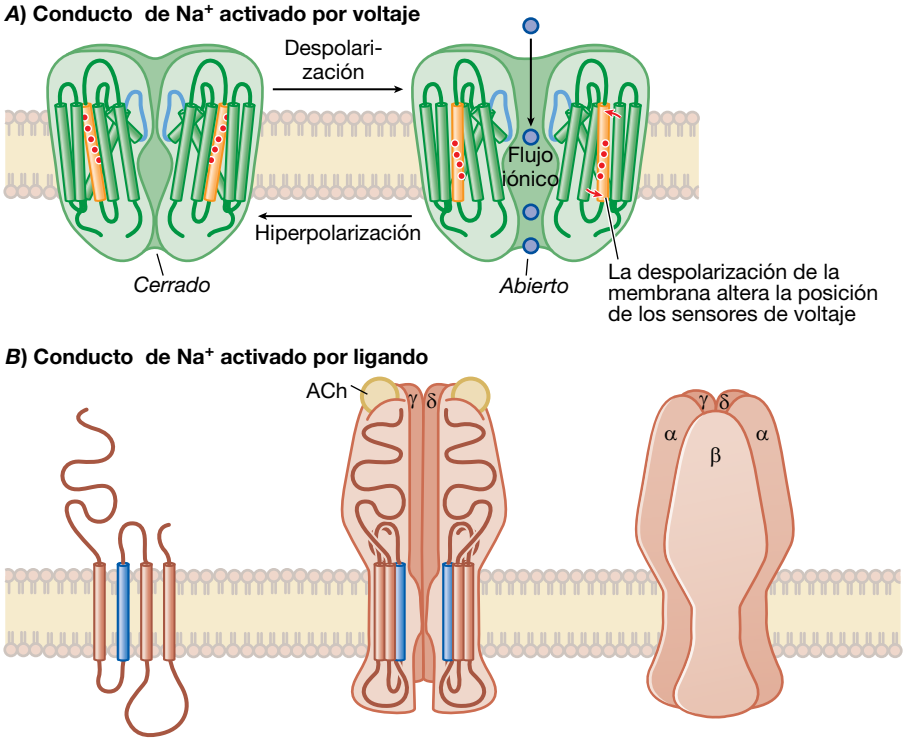


Figura 3-9 *Dos tipos de conductos iónicos regulados por receptores y fármacos.* ***A***) Esquema de un conducto de Na^+ activado por voltaje con el poro en estado abierto y cerrado. Los bucles P formadores de poro se señalan en color azul, en ángulo dentro del poro para formar el filtro de selectividad. Las hélices S4 que forman el sensor de voltaje se señalan en color naranja, y los aminoácidos con carga positiva se señalan en forma de puntos rojos. ***B***) El receptor de acetilcolina nicotínico activado por ligando se expresa en la unión neuromuscular del músculo de fibra estriada. El poro está formado por cinco subunidades y cada una tiene un gran dominio extracelular y cuatro hélices transmembrana (a la izquierda del conjunto B se presenta una de las subunidades). La hélice que limita al poro se muestra en color azul. El receptor está compuesto de dos subunidades α, y subunidades β, γ y δ. Consúltese el texto respecto a comentarios de otros conductos iónicos activados por ligando. En todo el texto se incluyen descripciones detalladas de conductos específicos en relación con las acciones terapéuticas de medicamentos que los afectan (en particular los capítulos 11, 14 y 20). (Adaptada con autorización de Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Hall W.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., y White L.E., eds. *Neuroscience*, 4a. ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 2008.)

Los conductos de K^+ activados por voltaje son los miembros más abundantes y estructuralmente diversos de la familia de conductos activados por voltaje e incluyen los conductos K_v activados por voltaje, el conducto de K^+ de rectificación interógrada y los conductos de K^+ de salida en tándem o en dominio de dos poros. Los conductos de rectificación interógrada y los conductos de dos poros son insensibles al voltaje, están regulados por proteínas G y por iones H^+ y estimulados enormemente por los anestésicos generales. El aumento de la conductancia al K^+ a través de esos conductos lleva al potencial de membrana a mayor negatividad (más cerca del potencial de equilibrio para K^+); por ello, estos conductos son importantes para regular el potencial de membrana en reposo y restablecer la membrana en reposo a niveles de –70 a –90 mV después de la despolarización.

CONDUCTOS ACTIVADOS POR LIGANDO. Los conductos activados por la unión de un ligando con un sitio específico de la proteína del conducto muestran una arquitectura diversa y un conjunto heterogéneo de ligandos. Los principales conductos activados por ligandos en el sistema nervioso son los que reaccionan a neurotransmisores excitadores como la acetilcolina (figura 3-9*B*) y el glutamato (o a agonistas como el ácido aminoisopropilpropiónico [AMPA; *aminoisopropyl propionic acid*]; y el N-metil-D-aspartato [NMDA; *N-methyl-D-aspartate*]) y neurotransmisores inhibidores como la glicina o el ácido γ-aminobutírico (GABA; *γ-aminobutyric acid*). La activación de los conductos mencionados es la que explica la mayor parte de la transmisión sináptica de neuronas en el SNC y en la periferia (capítulos 8, 11 y 14). Además, existe una variedad de conductos iónicos más especializados que son activados por pequeñas moléculas intracelulares y que son diferentes estructuralmente de los conductos iónicos comunes activados por ligandos. Entre ellos se incluyen conductos iónicos que son miembros formales de la familia K_v como

el caso del conducto activado por nucleótido cíclico y por hiperpolarización (HCN; *hyperpolarization and cyclic nucleotide-gated*) expresado en el corazón (capítulo 29), y los conductos activados por nucleótido cíclico (CNG; *cyclic nucleotide-gated*) importantes para la visión (capítulo 64). La categoría de conductos iónicos de moléculas pequeñas intracelulares también comprende el conducto de Ca^{2+} sensible a IP_3 que se encarga de liberar dicho ion del retículo endoplásmico y el "receptor" de sulfonilurea (SUR1; *sulfonylurea receptor*) que se asocia con el conducto $K_{ir}6.2$ para regular al conducto de K^+ que depende de ATP (K_{ATP}) en las células beta del páncreas. El conducto K_{ATP} es el sitio de acción de los fármacos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas y las meglitinidas que estimulan la liberación de insulina por parte de las células β del páncreas y se utilizan para tratar la diabetes de tipo 2 (capítulo 43).

RECEPTORES TRANSMEMBRANA VINCULADOS CON ENZIMAS INTRACELULARES

TIROSINA-CINASAS RECEPTORAS. Las tirosina-cinasas receptoras incluyen los receptores de hormonas como insulina, múltiples factores de crecimiento como el epidérmico (EGF; *epidermal growth factors*); el derivado de plaquetas (PDGF; *platelet-derived growth factor*); el de nervios (NGF; *nerve growth factor*); el de fibroblastos (FGF; *fibroblast growth factor*); el de endotelio vascular (VEGF; *vascular endothelial growth factor*), y las efrinas. Con excepción del receptor de insulina que tiene cadenas α y β (capítulo 43), las macromoléculas mencionadas comprenden una sola cadena de polipéptido con grandes dominios extracelulares en los que abunda la cisteína, dominios transmembranales cortos y una región intracelular que contiene uno o dos dominios de la proteína tirosina-cinasa. La activación de los receptores del factor de crecimiento permite la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células. La activación de los receptores efrínicos origina y orienta la angiogénesis neuronal y la migración axónica.

El estado inactivo de los receptores del factor de crecimiento es monomérico; la unión del ligando induce la dimerización del receptor y la fosforilación cruzada de los dominios de cinasa en múltiples residuos tirosínicos (figura 3-10*A*). La fosforilación de otros residuos tirosínicos forma sitios de acoplamiento para los dominios de SH2 contenidos en un gran número de proteínas señalizadoras. Las moléculas reclutadas por las proteínas que contienen fosfotirosina por sus dominios de SH2 incluyen PLC*γ*, que aumenta las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y activa la PKC. Las isoformas α y β de PI3K contienen dominios SH2, se acoplan a nivel del receptor fosforilado, son activadas y aumentan las concentraciones de 3,4,5 trisfosfato de fosfatidilinositol (PIP_3; *phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate*) y de la proteína-cinasa B (PKB; *protein kinase B*, conocida también como Akt). La PKB regula en mamíferos los sitios efectores de rapamicina (mTOR; *mammalian target of rapamycin*) en diversas vías de señales, y la "proteína mala" que es importante en la apoptosis.

Las proteínas que presentan la fosfotirosina, además de reclutar enzimas, pueden interactuar con moléculas adaptadoras sin actividad que contienen el dominio SH2 (p. ej., Grb2), que a su vez atraen a los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF; *guanine nucleotide exchange factors*) como Sos, que activan a Ras, la proteína pequeña de unión con GTP. Las proteínas pequeñas de unión con GTP, como son Ras y Rho, pertenecen a una gran familia de pequeñas GTPasas monoméricas. Todas estas GTPasas pequeñas son activadas por los GEF regulados por diversos mecanismos e inhibidos por proteínas activadoras de GTPasa (GAPs; *GTPase-activating proteins*). La activación de miembros de la familia Ras, a su vez, activa la cascada de proteína-cinasa denominada proteína-cinasa activada por mitógeno (MAP kinase o MAPK; *mitogen-activated protein kinase*). La activación de la cascada MAPK es una de las vías principales utilizadas para que los receptores del factor de crecimiento envíen señales al núcleo y estimulen la proliferación y el crecimiento celulares.

VÍA DE RECEPTORES JAK-STAT. Las células expresan una familia de receptores de citocinas como interferón-*γ* y hormonas como la de crecimiento y la prolactina, que envían señales al núcleo en una forma más directa, que como lo hacen las tirosina-cinasas receptoras. Dichos receptores no tienen actividad enzimática intrínseca, sino más bien su dominio intracelular se une a una tirosina-cinasa intracelular libre denominada cinasa Janus (JAK; *Janus kinase*). Con la dimerización inducida por la unión al ligando, las JAK fosforilan a otras proteínas denominadas *transductoras de señales y activadoras de transcripción* (STAT; *signal transducers and activators of transcription*), que se translocan al núcleo y regulan la transcripción (figura 3-10*B*). Se conoce a toda esta ruta como vía JAK-STAT. En los mamíferos se conocen cuatro JAK y cinco STAT, las que, dependiendo del tipo de célula y de la señal, se combinan de diferentes maneras para activar la transcripción de genes.

CINASAS DE SERINA-TREONINA RECEPTORAS. Los ligandos proteínicos como TGF-β activan a una familia de receptores análogos a las tirosina-cinasas receptoras, excepto que poseen un dominio de serina/treonina cinasa en la región citoplásmica de la proteína. Se han identificado dos isoformas de la proteína receptora monomérica, la de tipo I (siete formas) y la del tipo II (cinco formas). En estado basal, las proteínas mencionadas existen en la forma de monómero, y una vez que se unen a un ligando agonista se dimerizan y ello ocasiona la fosforilación del dominio de cinasa del monómero de tipo I, lo que activa al receptor. El receptor activado fosforila una proteína reguladora de gen denominada *Smad*. Una vez fosforilada por el receptor activado en un residuo de serina, Smad se disocia del receptor, migra al núcleo, se asocia con factores de transcripción y regula genes que inducen la morfogénesis y la transformación. Existen también los Smad inhibidores (isoformas Smad6 y Smad7), que compiten con los Smad fosforilados para terminar la emisión de señales.

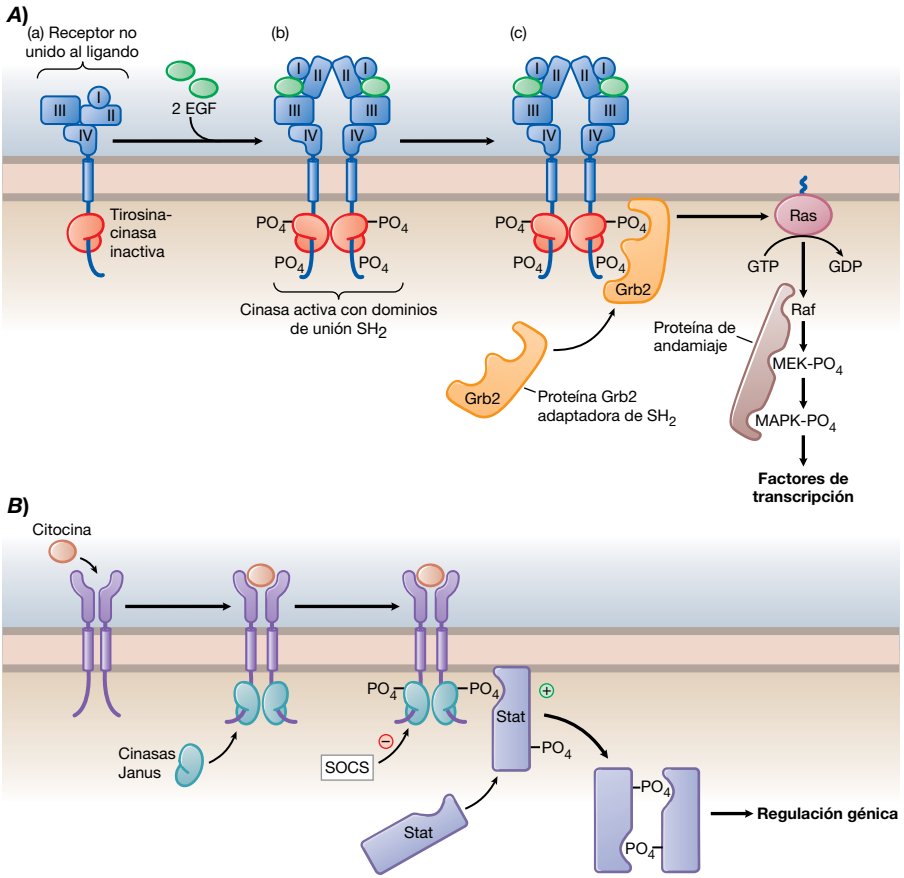


Figura 3-10 *Mecanismo de activación de la tirosina-cinasa receptora y de un receptor de citocina.* ***A)*** Activación del receptor de EGF. La estructura extracelular de un receptor sin ligando (a) contiene cuatro dominios (I-IV) que se reordenan significativamente cuando unen a dos moléculas de EGF. (b) Los cambios conformacionales originan activación de los dominios de tirosina-cinasa citoplásmica y fosforilación tirosínica de regiones intracelulares para formar sitios de unión de SH2. (c) La molécula adaptadora Grb2 se une a los residuos fosforilados de tirosina y activa la cascada de Ras-MAP cinasa. ***B)*** Activación del receptor de citocina. La unión de la citocina origina dimerización del receptor y recluta las cinasas Janus (JAK) a las colas citoplásmicas del receptor. Los JAK se transfosforilan y originan la fosforilación de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Los STAT se fosforilan y trasladan al núcleo y regulan la transcripción. Existen proteínas denominadas supresoras de las señales de citocina (SOCS) que inhiben la vía JAK-STAT.

RECEPTORES DE TIPO TOLL. El envío de señales vinculado con el sistema de inmunidad innata es tarea de una familia de >10 receptores únicos transmembranales denominados *receptores de tipo Toll* (TLR; *Toll-like receptors*) expresados muy abundantemente en células hematopoyéticas. En una sola cadena de polipéptidos, dichos receptores contienen un gran dominio extracelular de unión con el ligando, un corto dominio transmembrana y una región citoplásmica denominada dominio TIR que no posee actividad enzimática intrínseca. Los ligandos de TLR están presentes en innumerables productos de patógenos como son lípidos, peptidoglucanos, lipopéptidos y virus. La activación de dichos receptores ocasiona una respuesta inflamatoria a microorganismos patógenos.

La primera fase en la activación de TLR por parte de los ligandos es su dimerización, lo que permite que las proteínas señalizadoras se unan al receptor para formar un complejo señalizador. La dimerización inducida por ligando recluta una serie de proteínas adaptadoras que incluyen Ma1 y la proteína 88 de diferenciación mieloide (MyD88) al dominio intracelular TIR, que a su vez recluta a las cinasas vinculadas con interleucinas denominadas IRAK (*interleukin-associated kinases*). Las cinasas recién mencionadas se autofosforilan en el complejo y como consecuencia forman otro complejo más estable con MyD88. El fenómeno de fosforilación también recluta TARF6 al complejo, lo cual facilita la interacción con una ubiquitina-ligasa que une una molécula de poliubiquitina a TRAF6. Este complejo puede ahora interactuar con la proteína-cinasa TAK1 y con el adaptador TAB1. TAK1 es miembro de la familia de la

MAP cinasa que activa las cinasas NF-κB; la fosforilación de los factores de transcripción de NF-κB causa su translocación al núcleo y la activación de la transcripción de diversos genes de inflamación.

RECEPTORES TNF-α. El mecanismo de acción del envío de señales del factor α de necrosis tumoral (TNF-α; *tumor necrosis factor* α) a los factores de transcripción NF-κB es muy semejante al que utilizan los receptores de tipo Toll, en cuanto a que el dominio intracelular del receptor no posee actividad enzimática. El receptor de TNF-α es otro receptor único transmembrana con un dominio extracelular de unión al ligando, otro dominio transmembranal y un dominio citoplásmico denominado *dominio de la muerte*. TNF-α se une a un complejo compuesto de receptores 1 y 2 de TNF. Con la trimerización, los dominios de la muerte se unen a la proteína adaptadora TRADD, y reclutan a la proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1; *receptor interacting protein 1*) para formar un complejo receptor-adaptador a nivel de la membrana. RIP1 es poliubiquinado, lo cual origina el reclutamiento de la cinasa TAK1 y del complejo de la cinasa IκB (IKK) a las moléculas ubiquinadas. El bucle de activación de IKK es fosforilado en el complejo y al final origina que el IκBα sea liberado del complejo y permita al heterodímero p50/p65 del complejo translocarse al núcleo y activar la transcripción de genes de inflamación. En el tratamiento de la artritis reumatoide y de la enfermedad de Crohn son importantes los anticuerpos monoclonales humanizados contra el propio TNF-α, como el infliximab y el adalimumab (capítulos 35 y 47).

RECEPTORES QUE ESTIMULAN LA SÍNTESIS DE GMP CÍCLICO. Las vías señalizadoras que regulan la síntesis de GMP cíclico en las células comprenden la regulación hormonal y las guanilil ciclasas transmembrana, como el receptor del péptido natriurético auricular (ANP; *atrial natriuretic peptide*) y la activación de las formas solubles de la guanilil ciclasa por parte del NO. Los efectos anterógrados del GMP cíclico son llevados a cabo por las múltiples isoformas de PKG, por los conductos iónicos activados por GMP cíclico y las PDE moduladas por GMP que degradan al AMP cíclico.

Receptores de péptidos natriuréticos: guanilil ciclasas activadas por ligando. La clase de receptores membranales con actividad enzimática intrínseca comprende los correspondientes a tres ligandos de péptidos pequeños liberados de células en tejidos cardiacos y el sistema vascular, que son los péptidos natriuréticos: el péptido natriurético auricular (ANP; *atrial natriuretic peptide*) liberado de gránulos de almacenamiento auriculares, después de la expansión del volumen intravascular o la estimulación por parte de hormonas hiperpresoras; el péptido natriurético cerebral (BNP; *brain natriuretic peptide*), sintetizado y liberado en grandes cantidades desde el tejido ventricular en respuesta a la sobrecarga volumétrica y el péptido natriurético de tipo C (CNP; *C-type natriuretic peptide*) sintetizado en el encéfalo y las células endoteliales. A semejanza de BNP, CNP no se almacena en gránulos sino más bien su síntesis y liberación son intensificados por factores de crecimiento y por fuerte tensión en células del endotelio vascular. Los principales efectos fisiológicos de las hormonas mencionadas incluyen la disminución de la tensión arterial (ANP, BNP); la reducción de la hipertrofia y la fibrosis cardiaca (BNP), y la estimulación del crecimiento de huesos largos (CNP). Los receptores transmembrana de ANP, BNP y CNP son guanilato ciclasas activadas por ligandos. El receptor de ANP (NPR-A) es la molécula que responde a ANP y BNP. El receptor de NPR-B responde a CNP. El receptor del péptido C natriurético (NPR-C) posee un dominio extracelular similar a los de NPR-A y NPR-B, pero no contiene los dominios de la cinasa o de la guanilato ciclasa intracelulares. No posee actividad enzimática y se piensa que actúa como un receptor "de eliminación" que expulsa de la circulación al exceso del péptido natriurético.

Sintasa de NO y guanilato ciclasa soluble. El óxido nítrico (NO) es producido localmente en las células por la enzima NO sintasa (NOS; *NO synthase*). El NO estimula a la forma soluble de guanilato ciclasa para producir GMP cíclico. Se conocen tres formas de la sintasa de NO que son: NOS neuronal (nNOS o NOS1); NOS endotelial (eNOS o NOS3) y la NOS inducible (iNOS o NOS2). Las tres formas de esta enzima se expresan ampliamente, pero adquieren importancia particular en el aparato cardiovascular, y en él se detectan en miocitos, en células de fibra lisa en vasos, en células endoteliales y hematopoyéticas y en plaquetas. El aumento de la concentración de Ca^{2+} celular, al actuar por medio de la calmodulina, activa extraordinariamente a nNOS y eNOS; la forma inducible es menos sensible al Ca^{2+}, pero es posible inducir incluso por más de 1 000 veces la síntesis de la proteína iNOS en células, por estímulos inflamatorios como endotoxina, TNF-α, interleucina-1β e interferón-γ.

NOS produce NO al catalizar la oxidación del nitrógeno guanido de L-arginina con la producción de L-citrulina y NO. El NO activa a la guanilato ciclasa soluble (sGC; *soluble guanylyl cyclase*), heterodímero que contiene un dominio de protoporfirina/hemo IX. NO se une a dicho dominio a bajas concentraciones (nM), y produce un incremento de 200 a 400 veces de la $V_{máx}$ de guanilato ciclasa, lo cual lleva a un incremento del GMP cíclico celular. Los efectos celulares del GMP cíclico en el sistema vascular son mediados por diversos mecanismos, pero particularmente por la PKG. En el músculo de fibra lisa en vasos, la activación de PKG origina vasodilatación por los mecanismos siguientes:

- Inhibición de la liberación de Ca^{2+} mediada por IP_3 desde las reservas intracelulares.
- Fosforilación de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje para inhibir la penetración de Ca^{2+}.
- Fosforilación del fosfolambano, modulador de la bomba de Ca^{2+} sarcoplásmico, lo cual induce una recaptación más rápida de dicho ion al interior de las reservas intracelulares.
- La fosforilación y la abertura del conducto de K^+ activado por Ca^{2+}, lo cual origina hiperpolarización de la membrana celular que cierra los conductos de Ca^{2+} de tipo L y disminuye la penetración de dicho ion al interior de la célula.

RECEPTORES DE HORMONAS EN EL NÚCLEO Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los receptores de hormonas en el núcleo abarcan una superfamilia de 48 receptores que reaccionan a un grupo heterogéneo de ligandos. Las proteínas receptoras son factores de transcripción capaces de regular la expresión de genes que controlan innumerables procesos fisiológicos, como la reproducción, el desarrollo y el metabolismo. Los miembros de la familia comprenden receptores de hormonas esteroides circulantes, como andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y vitamina D. Otros miembros de la familia son los receptores para un grupo diverso de ácidos grasos y biliares, de lípidos y de metabolitos de lípidos.

Entre los ejemplos están los receptores de ácido retinoico (RXR; *retinoic acid receptor*); el receptor X de hígado (LXR; el ligando es el 22-OH colesterol); el receptor X farnesoide (FXR; el ligando es el ácido quenodesoxicólico) y los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR α, β y γ; *peroxisome proliferator-activated receptors*; la J2 15 desoxiprostaglandina es un posible ligando de PPARγ; los fibratos hipocolesterolemiantes se unen y regulan a los PPARγ). En el estado inactivo, los receptores de esteroides como los glucocorticoides residen en el citoplasma y al unirse con el ligando se translocan al núcleo. Otros miembros de la familia como los receptores LXR y FXR residen en el núcleo y son activados por cambios en la concentración de moléculas lipídicas hidrófobas.

Los receptores hormonales del núcleo contienen cuatro dominios principales en una sola cadena polipeptídica. El dominio N-terminal contiene una región de activación (AF-1), que es esencial para la regulación de la transcripción, seguida de una región muy conservada con dos dedos de cinc que se unen al DNA (*el dominio de unión con DNA*). La región de activación del N-terminal (AF-1) está sometida a regulación por fosforilación y otros mecanismos que

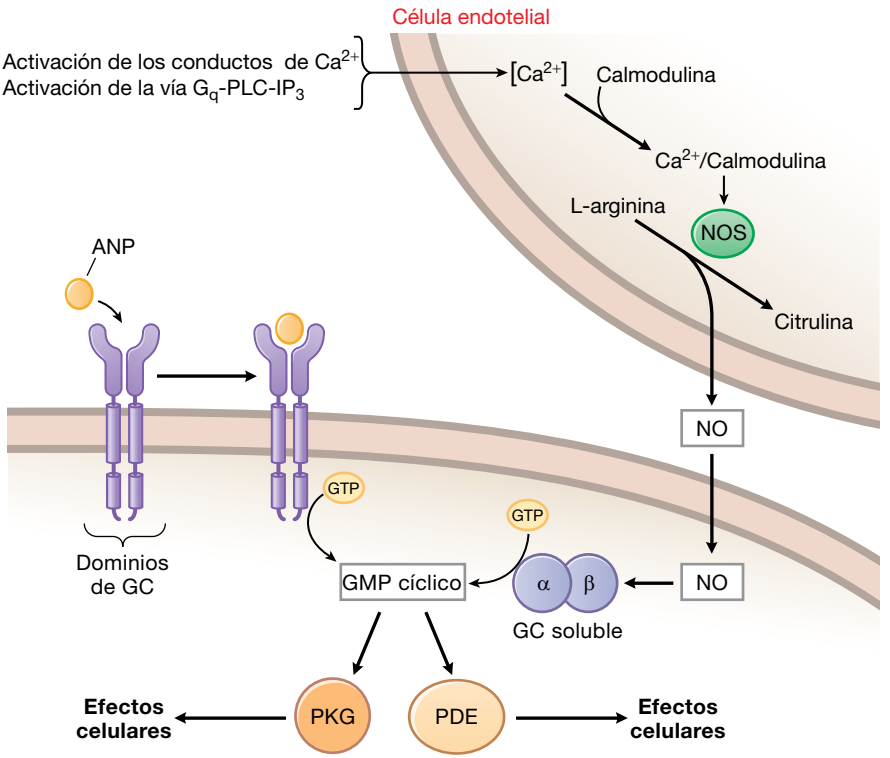


Figura 3-11 *Vías señalizadoras de GMP cíclico.* La formación de cGMP cíclico es regulada por receptores de superficie celular con actividad intrínseca de guanilato ciclasa (GC), y por formas solubles de GC. Los receptores de la superficie celular responden a péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular (ANP) con un aumento en la concentración de GMP cíclico. La GC soluble reacciona al ácido nítrico (NO) generado a partir de L-arginina por acción de la sintasa de NO (NOS). Los efectos celulares del GMP cíclico son materializados por la PKG y las fosfodiesterasas reguladas por GMP cíclico (PDE). En este esquema, el NO es producido por la NOS que depende de Ca^{2+}/calmodulina en una célula endotelial vecina. En todo el texto se incluyen descripciones detalladas de estas vías de señalización en relación con las acciones terapéuticas de fármacos que las modifican.

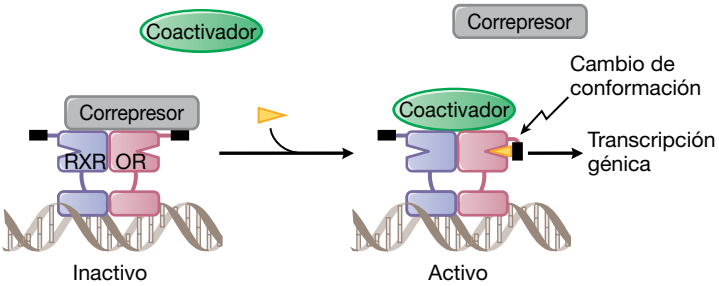


Figura 3-12 *Activación de receptores hormonales en el núcleo*. Se muestra un receptor de hormonas en el núcleo (OR) en complejo con el receptor de ácido retinoico (RXR). Cuando se unen un agonista (triángulo amarillo) y un coactivador, se produce en la hélice 12 un cambio conformacional (barra negra) y es estimulada la transcripción génica. Si se unen los correpresores no se produce la activación. Consúltese el texto en busca de detalles; consúltese también la figura 6-13.

estimulan o inhiben la transcripción. La mitad C-terminal de la molécula contiene una *región bisagra* (que puede participar en la unión con DNA), el dominio encargado de unir la hormona o el ligando (*dominio de unión con ligando* o LBD; *ligand-binding domain*) y un conjunto específico de residuos de aminoácidos para unir coactivadores y correpresores en una segunda región de activación (AF-2). El LBD está formado por un haz de 12 hélices; la unión con el ligando induce un gran cambio conformacional en la hélice 12 que altera la unión de las proteínas correguladoras, esencial para la activación del complejo de receptor/DNA (figura 3-12).

Una vez unidos al DNA, gran parte de los receptores hormonales del núcleo actúan como dímeros —algunos como homodímeros y otros como heterodímeros—. Los receptores de hormonas esteroides como el receptor de glucocorticoides muy a menudo son homodímeros, mientras que aquellos para lípidos son heterodímeros con el receptor RXR. El dímero receptor se une a secuencias repetitivas de DNA, ya sea a secuencias de repetición directa o de repetición invertida, denominadas elementos de respuesta a hormonas (HRE; *hormone response elements*) que son específicas para cada tipo de receptor. Los elementos de respuesta a hormonas en el DNA aparecen en un punto anterior a los genes regulados, o en algunos casos dentro de dichos genes. Un receptor nuclear de hormona ligado al agonista a menudo activa un gran número de genes para desarrollar un programa de diferenciación celular o de regulación metabólica. Una propiedad importante de dichos receptores es que deben unirse a su ligando, que es el HRE apropiado, y a un corregulador para regular los genes a los que se dirige su acción. La actividad de los receptores de hormonas en núcleo en una célula particular, dependen no sólo del ligando sino de la proporción de coactivadores y correpresores reclutados en el complejo. Los coactivadores reclutan enzimas al complejo de transcripción que modifican la cromatina, como sería la histona acetilasa que actúa para desenrollar el DNA para la transcripción. Los correpresores reclutan proteínas como la histona desacetilasa que conservan el DNA íntimamente empacado y que inhiben la transcripción.

APOPTOSIS

El desarrollo y la renovación de órganos obligan a que exista un equilibrio entre la supervivencia y la expansión de la población de células, y la muerte y eliminación de ellas. El proceso por el cual las células están programadas genéticamente para morir recibe el nombre de *apoptosis*.

La apoptosis es un programa perfectamente regulado de reacciones bioquímicas que culminan en el redondeamiento de la célula, la contracción del citoplasma, la condensación del núcleo y del material nuclear, y los cambios en la membrana celular que finalmente originan la presentación de fosfatidilserina en la superficie exterior de la célula. La fosfatidilserina es reconocida como signo de apoptosis por los macrófagos, que engullen y fagocitan la célula moribunda. Durante este proceso, la membrana de la célula apoptótica permanece intacta y la célula no libera material citoplásmico o nuclear. En consecuencia, a diferencia de la muerte de una célula necrótica, el proceso apoptótico no desencadena una respuesta inflamatoria. Se ha dicho que las alteraciones en las vías de apoptosis intervienen en diversas enfermedades como el cáncer, y trastornos neurodegenerativos y autoinmunes.

Dos vías de señalización importantes inducen la apoptosis. La apoptosis es desencadenada por señales externas que poseen características en común con aquellas usadas por los ligandos, como el TNF-α o por una vía interna activada por daño al DNA, proteínas plegadas inapropiadamente o desaparición de factores de supervivencia celular (figura 3-13). El programa apoptótico se lleva a cabo por una gran familia de proteasas de cisteína denominadas *caspasas*. Las caspasas son proteasas citoplásmicas altamente específicas que están inactivas en células normales, pero que se activan por acción de las señales apoptóticas.

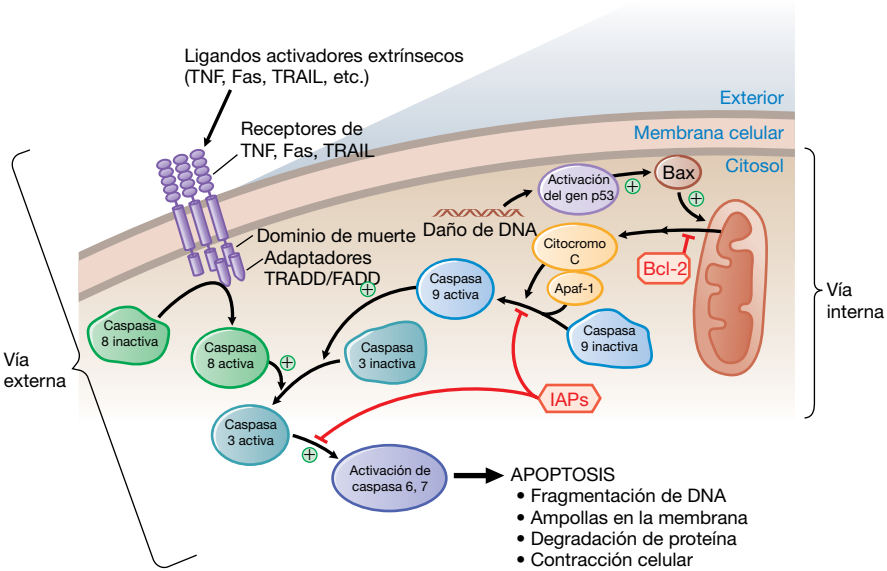


Figura 3-13 *Dos vías que ocasionan apoptosis.* La apoptosis se inicia por la acción de ligandos externos como TNF, Fas o el ligando inductor de apoptosis relacionado a TNF (TRAIL) a nivel de receptores transmembranales específicos (mitad izquierda de la figura). La activación induce la trimerización del receptor y la unión de moléculas adaptadoras como TRADD al dominio intracelular de muerte. Los adaptadores reclutan la caspasa 8, la activan, y ello origina corte y activación de la caspasa efectora, caspasa 3, que activa la vía de caspasa y culmina en la apoptosis. La apoptosis también puede ser iniciada por la vía intrínseca regulada por miembros de la familia Bcl-2 como Bax y Bcl-2. Bax es activado por daño al DNA o proteínas malformadas a través de p53 (mitad derecha de la figura). La activación de esta vía induce la liberación de citocromo C de la mitocondria, con la formación de un complejo con Apaf1 y la caspasa 9. Esta última caspasa es activada en el complejo y desencadena la apoptosis por medio de activación de la caspasa 3. Las vías extrínseca o intrínseca pueden sobreponerse a los inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP) y conservarían frenada la apoptosis.

La vía externa de señales de apoptosis se activa por intervención de ligandos, tales como TNF, Fas (llamada también Apo-I) o un ligando inductor de apoptosis vinculado con TNF (TRAIL; *TNF-related apoptosis-inducing ligand*). Los receptores de Fas y de TRAIL son estructuras transmembranales sin actividad enzimática, similares en su organización a la del receptor de TNF descrita en párrafos anteriores. Una vez que TNF, Fas o TRAIL se unen a dichos receptores, estos receptores forman un dímero receptor que presenta un cambio de conformación y recluta proteínas adaptadoras hasta el dominio de la muerte. Las proteínas adaptadoras después reclutan a la proteína-cinasa que interactúa con el receptor (RIP1; *receptor-interacting protein kinase*) y a la caspasa 8 para formar un complejo, que culmina en la activación de dicha caspasa. La activación de la caspasa 8 a su vez activa a la caspasa 3 y así comienza el programa apoptótico. Los pasos finales de la apoptosis son realizados por las caspasas 6 y 7, lo cual termina en la degradación de enzimas, de proteínas estructurales y en la fragmentación del DNA que es característica de la muerte celular (figura 3-13).

La vía de apoptosis interna puede ser activada por señales como el daño del DNA, que se manifiesta en una mayor transcripción del gen p53 y que comprende la lesión de la mitocondria por miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 de proteínas. Esta familia comprende miembros proapoptóticos como Bax, Bak y Bad que inducen daño a la membrana mitocondrial. Existen también miembros antiapoptóticos de Bcl-2, tales como Bcl-2, Bcl-X y Bcl-W que inhiben el daño a la mitocondria y son reguladores negativos del sistema. Al producirse el daño al DNA se activa la transcripción de p53 y conserva a la célula en un "punto de control o verificación" del ciclo celular hasta que se repara el daño; si es imposible realizar tal tarea, comenzará la apoptosis por medio de miembros proapoptóticos de Bcl-2 como Bax. Bax es activado, se transloca a la mitocondria, vence a las proteínas antiapoptóticas e induce la liberación del citocromo C y de una proteína denominada *segundo activador de la caspasa derivado de mitocondria* (SMAC; *second mitochondria-derived activation of caspase*), que se une e inactiva a las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP; *inhibitors of apoptosis proteins*), que normalmente impiden la activación de la caspasa. El citocromo C se combina en el citosol con otra proteína, que es el factor-1 activador de proteasa apoptótica (Apaf-1; *apoptotic activating protease factor-1*) y con la caspasa 9. Este complejo activa a la caspasa 9 y finalmente a la caspasa 3. Una vez activada, la caspasa 3 a su vez activa las mismas vías anterógradas, como la vía externa descrita en párrafos anteriores y se produce el rompimiento de proteínas, de elementos del citoesqueleto, de las proteínas de reparación del DNA,

con la condensación ulterior del DNA y la formación de ampollas en la membrana, que eventualmente conduce a la muerte de la célula y su fagocitosis por parte de los macrófagos (figura 3-13).

DESENSIBILIZACIÓN Y REGULACIÓN DE RECEPTORES

Casi siempre los receptores están sometidos a regulación por retroalimentación, por sus propias señales de salida. La estimulación constante de las células con agonistas suele resultar en un estado de *desensibilización* (conocido también como *adaptación, estado refractario* o *regulación sustractiva*), de modo que el efecto que sigue o continúa disminuye con la exposición ulterior a la misma concentración del fármaco. Este fenómeno, denominado *taquifilaxia,* surge rápidamente y tiene importancia en terapéutica; un ejemplo de él sería la respuesta atenuada al uso repetido de agonistas de receptores β-adrenérgicos, como broncodilatadores para el tratamiento del asma (capítulos 12 y 36).

La desensibilización es consecuencia de la inaccesibilidad temporal del receptor al agonista, o por el menor número de receptores sintetizados (p. ej., disminución de la regulación del número de receptores). La fosforilación de los receptores GPCR por GPCR cinasas específicas (GRK) es un fenómeno clave para desencadenar la desensibilización rápida. La fosforilación de los GPCR ocupados por agonistas, por parte de los GRK, facilita la unión de proteínas citosólicas denominadas *arrestinas* al receptor y ello origina el desacoplamiento de la proteína G del receptor. Las arrestinas β reclutan proteínas, como PDE4, que limitan la señalización por parte de AMP cíclico, y la clatrina y la adaptina β2, que inducen el secuestro del receptor desde la membrana (*internalización*), lo cual genera un andamiaje que permite pasos adicionales de señalización.

Por lo contrario, la *supersensibilidad* a los agonistas también aparece frecuentemente después de la disminución de la estimulación de receptores por largo tiempo. Las situaciones en cuestión pueden presentarse, por ejemplo, después del retiro del bloqueo prolongado del receptor (p. ej., la administración de antagonistas del receptor β-adrenérgico por largo tiempo, como el metoprolol), o en los casos en que la desnervación crónica de una fibra preganglionar induce un aumento de la liberación de neurotransmisor por pulso, que denota supersensibilidad neuronal posganglionar.

ENFERMEDADES QUE SON CONSECUENCIA DE FUNCIÓN DEFICIENTE DEL RECEPTOR. La alteración de los receptores y sus efectores señalizantes inmediatos puede ser la causa de enfermedad. La pérdida de un receptor en un sistema de señalización altamente especializado puede ocasionar un trastorno fenotípico (p. ej., la deficiencia del receptor de andrógeno y el síndrome de feminización testicular; capítulo 41). La expresión de receptores, efectores y proteínas de acoplamiento constitutivamente activos, aberrantes o ectópicos, también puede llevar a supersensibilidad, subsensibilidad u otras respuestas perjudiciales.

SISTEMAS FISIOLÓGICOS QUE INTEGRAN MÚLTIPLES SEÑALES

Analicemos lo que ocurre en la pared de una arteriola (figura 3-14). Varios tipos de células interactúan en ese sitio e incluyen las células de músculo liso vasculares (SMC; *smooth muscle cells*), células endoteliales (EC; *endothelial cells*), plaquetas y neuronas simpáticas posganglionares. Se encuentran también diversos receptores y ligandos fisiológicos que incluyen ligandos que originan contracción de las SMC (angiotensina II [AngII], norepinefrina [NE; *norepinephrine*]) y su relajación (óxido nítrico [NO; *nitric oxide*]; péptido natriurético de tipo B [BNP; *B-type natriuretic peptide*] y epinefrina), así como ligandos que alteran la expresión del gen del SMC (factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], AngII, NE y eicosanoides).

AngII ejerce efectos tanto agudos como crónicos en los SMC. La interacción de AngII con receptores de AT_1 (AT_1R) moviliza el Ca^{2+} almacenado y para ello utiliza la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}. El Ca^{2+} se une a la calmodulina y la activa, así como a su proteína efectora, que es la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK; *myosin light-chain kinase*). La activación de MLCK ocasiona la fosforilación de la miosina y como consecuencia se contrae la célula de fibra lisa. La activación del sistema nervioso simpático también regula el tono de la SMC por medio de la liberación de NE de las neuronas simpáticas posganglionares. NE se une a receptores adrenérgicos α_1 que también activan la vía de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}, y como consecuencia, se contrae SMC, efecto que se agrega al de AngII.

La contracción de las SMC es contrarrestada por mediadores que inducen la relajación e incluyen NO, BNP y catecolaminas que actúan a nivel de los receptores β_2. El NO se forma en las células endoteliales por acción de eNOS cuando se activa la vía de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y por parte de iNOS cuando es inducida dicha isoforma. El NO formado en las células endoteliales se difunde al interior de las SMC y activa la forma soluble de la guanilato ciclasa (sGC; *guanylyl cyclase*) que cataliza la formación de GMP cíclico, lo cual induce la activación de la PKG y la fosforilación de proteínas en las SMC que reduce las concentraciones intracelulares del Ca^{2+}, y en consecuencia, inducen la relajación. Las concentraciones intracelulares de GMP cíclico también aumentan por la activación del receptor transmembranal BNP (BNP-R), cuya actividad de guanilato ciclasa aumenta cuando se une a BNP.

Como consecuencia de la diversidad de vías que modifican el tono arteriolar, el sujeto hipertenso puede ser tratado con uno o varios fármacos que alteran el envío de señales a través de estas vías. Los medicamentos más usados para

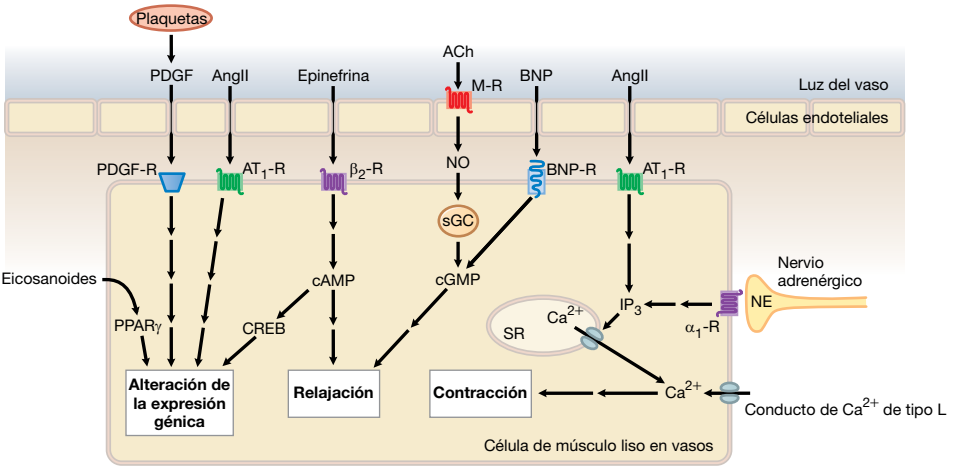


Figura 3-14 *Interacción de múltiples sistemas de señales que regulan a las células de músculo liso en los vasos.* Consúltese el texto para explicación de las vías de señalización y de contractilidad y para las abreviaturas.

tratar la hipertensión comprenden los antagonistas β_1 para reducir la secreción de renina (el primer paso limitante en la cinética de la síntesis de AngII), un inhibidor directo de renina (alikiren) para bloquear la fase limitante de la cinética de producción de AngII, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE; *angiotensin-converting enzyme*) (como el enalapril) para aminorar las concentraciones de AngII circulante, antagonistas del receptor de AT_1 (como losartán) para bloquear la unión de AngII a AT_1R en las SMC; antagonistas adrenérgicos α_1 para bloquear la unión de NE a las SMC; nitroprusiato sódico para aumentar las cantidades de NO producido o un antagonista de conductos de Ca^{2+} (como nifedipino) para bloquear la entrada de dicho ion en las SMC. Los antagonistas β_1 también bloquearían el incremento reflejo barorreceptor en la frecuencia cardiaca y la presión arterial causada por una baja en la tensión arterial, a su vez causada por el tratamiento. Los inhibidores de la ACE también inhiben la degradación del péptido vasodilatador bradicinina (capítulo 26). Como se ve, las decisiones terapéuticas, y los mecanismos y el tratamiento apropiado son complejos, y en un paciente particular el tratamiento apropiado depende de muchos aspectos, que incluyen las causas diagnosticadas de la hipertensión, las posibles reacciones colaterales del medicamento, la eficacia en un paciente dado y el costo del tratamiento.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 4

Toxicidad e intoxicación por fármacos

La farmacología se interrelaciona con la *toxicología* cuando la respuesta fisiológica a un fármaco es un *efecto adverso o secundario*. Una *toxina* es cualquier sustancia, incluido cualquier fármaco, que tenga la capacidad para lesionar a un organismo viviente. El término *intoxicación* por lo general implica que los efectos fisiológicos dañinos se deben a la exposición a productos farmacéuticos, fármacos ilícitos o sustancias químicas.

DOSIS-RESPUESTA

Hay una relación dosis-respuesta gradual en un *individuo* y una relación dosis-respuesta cuántica en la *población* (capítulos 2 y 3). Las dosis graduales de un fármaco administrado a un individuo por lo general originan una mayor magnitud de respuesta conforme aumenta la dosis. En una relación dosis-respuesta cuántica, el porcentaje de la población afectada aumenta a medida que se incrementa la dosis; la relación es cuántica por cuanto se considera que el efecto se presenta o no en un determinado individuo. Este fenómeno de dosis-respuesta cuántica se utiliza para determinar la *dosis letal mediana* (LD_{50}) de los fármacos, según se define en la figura 4-1.

También se puede determinar una curva de dosis-respuesta cuántica para el efecto terapéutico de un fármaco y generar una dosis eficaz mediana (ED_{50}), es decir, la concentración del fármaco a la cual 50% de la población tendrá la respuesta deseada, y una curva de dosis-respuesta cuántica para la letalidad del mismo compuesto. Se pueden utilizar estas dos curvas para generar un *índice terapéutico* (TI, *therapeutic index*) el cual cuantifica la inocuidad relativa de un fármaco:

$$\text{TI} = LD_{50}/ED_{50}$$

Resulta claro que cuanto más elevado sea el índice, tanto más inocuo es el fármaco.

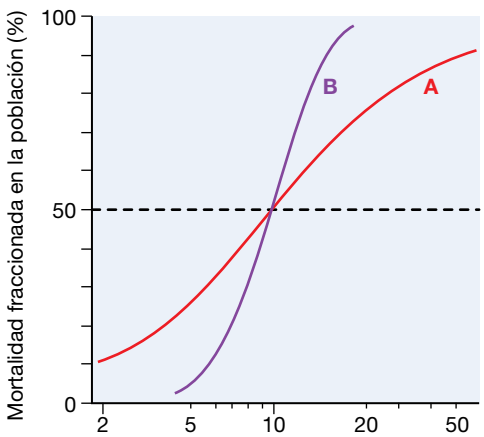


Figura 4-1 *Relaciones dosis-respuesta.* La LD_{50} de un compuesto se determina en forma experimental, por lo general mediante la administración de la sustancia química a ratones o ratas (por vía oral o intraperitoneal). El punto medio de la curva que representa el porcentaje de la población que responde (la respuesta aquí es la muerte) frente a la dosis (escala logarítmica) representa la LD_{50}, o la dosis del fármaco que es letal en 50% de la población. Los valores de LD_{50} para los dos compuestos son los mismos (~10 mg/kg); sin embargo, los declives de las curvas de dosis-respuesta son muy diferentes. Por consiguiente, a una dosis igual a la mitad de la LD_{50} (5 mg/kg), menos de 5% de los animales expuestos al compuesto **B** morirían, pero 30% de los animales que recibieron el compuesto **A** morirían.

Los valores de TI son muy variables, desde 1-2 hasta >100. Los fármacos con un TI bajo se deben administrar con precaución (por ejemplo, el glucósido cardiaco digitálico y los compuestos quimioterapéuticos antineoplásicos). Los fármacos con un TI muy elevado (por ejemplo, la penicilina) son muy inocuos cuando no hay una respuesta alérgica documentada en un determinado paciente. Cabe hacer notar que las dosis medianas no toman en cuenta que los declives de las curvas de dosis-respuesta para los efectos terapéuticos y letales (tóxicos) pueden ser diferentes (figura 4-1). Como alternativa, la ED_{99} para el efecto terapéutico puede compararse con la LD_1 para la letalidad (efecto tóxico), y generar de esta manera un *margen de seguridad*.

$$\text{Margen de seguridad} = LD_1 / ED_{99}$$

Estas relaciones de dosis-respuesta cuánticas son curvas de dosis-respuesta sigmoideas características. Sin embargo, no todas las curvas de dosis-respuesta siguen esta forma. *Se pueden observar curvas de dosis-respuesta en forma de U* para los oligoelementos y las vitaminas (figura 4-2). A dosis bajas, se observan efectos adversos puesto que hay una deficiencia de estos nutrimentos para mantener la homeostasis. A medida que aumenta la dosis, se alcanza la homeostasis y se llega a la base de la curva de dosis-respuesta en forma de U. En la medida en que se incremente la dosis para sobrepasar la cantidad necesaria para mantener la homeostasis, puede sobrevenir toxicidad por sobredosis. Por consiguiente, se observan efectos secundarios tanto con una dosis baja como con una dosis alta.

FARMACOCINÉTICA FRENTE A TOXICOCINÉTICA

La absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (ADME, capítulos 2, 5 y 6) pueden diferir significativamente después de la intoxicación y estas diferencias pueden alterar considerablemente las decisiones de tratamiento y el pronóstico. La farmacocinética de un fármaco en circunstancias que producen toxicidad o exposición excesiva se conoce como *toxicocinética*. La ingestión de dosis más altas que las terapéuticas de un compuesto farmacéutico puede prolongar su absorción, alterar la unión a proteínas y el volumen de distribución aparente, y modificar su destino metabólico. Al tratar a un paciente con una posible intoxicación, el médico debe plantearse las siguientes dos preguntas principales:

- *¿Cuánto tiempo es necesario vigilar a un paciente asintomático (absorción y dinámica del fármaco)?*
- *¿Cuánto tiempo tardará un paciente con intoxicación en mejorar (eliminación y dinámica del fármaco)?*

ABSORCIÓN DEL FÁRMACO. La intoxicación por ácido acetilsalicílico es una causa principal de morbilidad y mortalidad por sobredosis según lo informan los centros de control toxicológico de Estados Unidos. En dosis terapéuticas, el ácido acetilsalicílico alcanza concentraciones plasmáticas máximas en una hora, aproximadamente. Sin embargo, la sobredosis de ácido acetilsalicílico puede causar espasmo de la válvula pilórica y retardar la entrada del fármaco en el intestino delgado. El ácido acetilsalicílico, sobre todo las formas con capa entérica, pueden fusionarse para formar bezoares y disminuir el área de superficie efectiva para la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas de salicilato por sobredosis de ácido acetilsalicílico pueden no alcanzarse durante cuatro a 35 horas después de la ingestión.

ELIMINACIÓN DEL FÁRMACO. Después de la dosis terapéutica, el ácido valproico tiene una $t_{½}$ (vida media) de eliminación de ~14 h. La intoxicación por ácido valproico puede originar estado de coma. Al pronosticar la duración del estado de coma, es importante considerar que después de una sobredosis los procesos metabólicos de primer orden parecen saturarse y la $t_{½}$ de eliminación aparente puede superar las 30 a 45 h. En el cuadro 4-1 se enumeran algunos

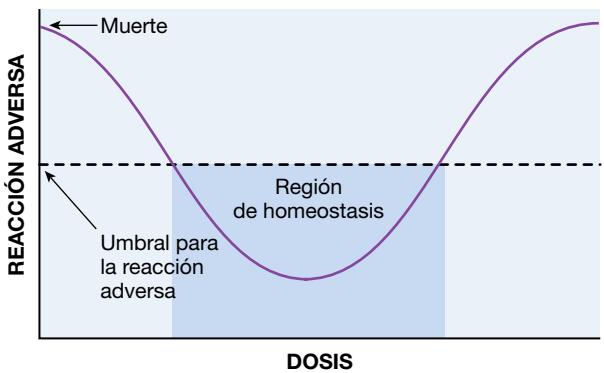


Figura 4-2 *Curva de dosis-respuesta en forma de U para los oligoelementos y las vitaminas*. Las vitaminas y los oligoelementos son esenciales para la vida y su falta puede ocasionar reacciones adversas (representadas en el eje vertical de la gráfica), lo mismo que su exceso, dando lugar a una curva en dosis-respuesta en forma de U.

Cuadro 4-1

Fármacos que suelen producir síntomas iniciales más de cuatro a seis horas después de la sobredosis oral.[a]

Paracetamol
Ácido acetilsalicílico
Drogas ilícitas envueltas en paquetes de caucho o de plástico
Inhibidores de la monoaminaoxidasa
Sulfonilureas
Fármacos con formulación de liberación sostenida
Hormonas tiroideas
Ácido valproico
Anticoagulantes warfarínicos

[a]Fármacos ingeridos simultáneamente con compuestos que tienen actividad anticolinérgica, manifestada por una disminución de la motilidad del tubo digestivo, pueden mostrar un inicio de acción tardío.

fármacos que se caracterizan por su tendencia a producir síntomas iniciales *tras* un periodo de observación médica de urgencia característico de cuatro a seis horas.

TIPOS DE TOXICIDAD DE TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En terapéutica, un fármaco suele producir múltiples efectos, pero por lo general sólo se procura uno como objetivo principal del tratamiento; la mayor parte de los otros efectos son secundarios para la indicación terapéutica (figura 4-3). Los *efectos secundarios* de los fármacos por lo general son molestos pero no dañinos. Otros efectos secundarios pueden caracterizarse como efectos tóxicos.

REACCIONES DEPENDIENTES DE LA DOSIS. Los efectos tóxicos de los fármacos pueden clasificarse como *farmacológicos*, *patológicos* o *genotóxicos*. Por lo general, la frecuencia y la gravedad de la toxicidad están desproporcionadamente relacionadas con la concentración del fármaco en el organismo y la duración de la exposición.

Toxicidad farmacológica. La depresión del sistema nervioso central (SNC) que producen los barbitúricos en gran parte es previsible en una forma dependiente de la dosis. El avance de los efectos clínicos va desde la ansiólisis hasta la sedación, la somnolencia y el estado de coma. Asimismo, el grado de hipotensión que produce el nifedipino no está relacionado con la dosis del fármaco que se administra. La discinesia tardía (capítulo 16), un trastorno motor extrapiramidal relacionado con el uso de antipsicóticos, parece depender de la duración de la exposición. La toxicidad

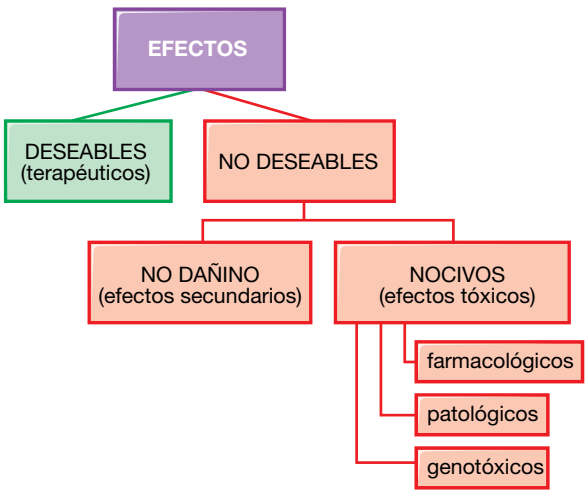


Figura 4-3 *Gama de efectos de los fármacos.*

farmacológica también puede ocurrir cuando se administra la dosis correcta; hay una fototoxicidad relacionada con la exposición a la luz solar en pacientes tratados con tetraciclinas, sulfonamidas, clorpromazina y ácido nalidíxico.

Toxicidad patológica. El paracetamol es metabolizado a conjugados de glucurónido y sulfato no tóxicos y a un metabolito muy reactivo, *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), a través de isoformas del sistema CYP. En dosis terapéuticas, la NAPQI se une al glutatión nucleofílico; pero en sobredosis, el agotamiento de glutatión puede originar signos patológicos de necrosis hepática (figura 4-4).

Efectos genotóxicos. Se sabe que la radiación ionizante y muchas sustancias químicas del ambiente lesionan el DNA y pueden originar efectos tóxicos mutágenos o carcinógenos. Muchos de los compuestos quimioterapéuticos antineoplásicos (capítulos 60 a 63) pueden ser genotóxicos (capítulos 6 y 7).

REACCIONES ALÉRGICAS. Una *alergia* es una reacción adversa, mediada por el sistema inmunitario, que se debe a la sensibilización previa a una sustancia química específica o a una que tiene una estructura similar. Se han dividido las respuestas alérgicas en cuatro categorías generales basándose en el mecanismo de afectación inmunitaria.

TIPO I: REACCIONES ANAFILÁCTICAS. La anafilaxis es mediada por anticuerpos IgE. La porción Fc de la IgE puede unirse a los receptores en las células cebadas y en los basófilos. Si la porción Fab de la molécula de anticuerpo se une luego a un antígeno, se liberan diversos mediadores (por ejemplo, histamina, leucotrienos y prostaglandinas) y producen vasodilatación, edema y una respuesta inflamatoria. El principal blanco de este tipo de reacción es el tubo digestivo (alergias a los alimentos), de la piel (urticaria y dermatitis atópica), el sistema respiratorio (rinitis y asma) y la vasculatura (choque anafiláctico). Estas respuestas tienden a presentarse con rapidez después del estímulo con un antígeno al cual el individuo se ha sensibilizado y se denominan *reacciones de hipersensibilidad inmediata.*

TIPO II: REACCIONES CITOLÍTICAS. Las alergias de tipo II son mediadas por anticuerpos IgG e IgM y por lo general se atribuye su capacidad para activar el sistema del complemento. Los principales tejidos diana para las reacciones citolíticas son las células del sistema circulatorio. La anemia hemolítica provocada por la penicilina, la púrpura trombocitopénica causada por la quinina y la granulocitopenia inducida por las sulfonamidas son ejemplos de respuestas alérgicas de tipo II. Estas reacciones inmunitarias a fármacos suelen desaparecer al cabo de varios meses después de retirar la sustancia nociva.

TIPO III: REACIONES DE ARTHUS. Las reacciones alérgicas de tipo III son mediadas sobre todo por IgG; el mecanismo consiste en la generación de complejos antígeno-anticuerpo que después fijan complemento. Los complejos

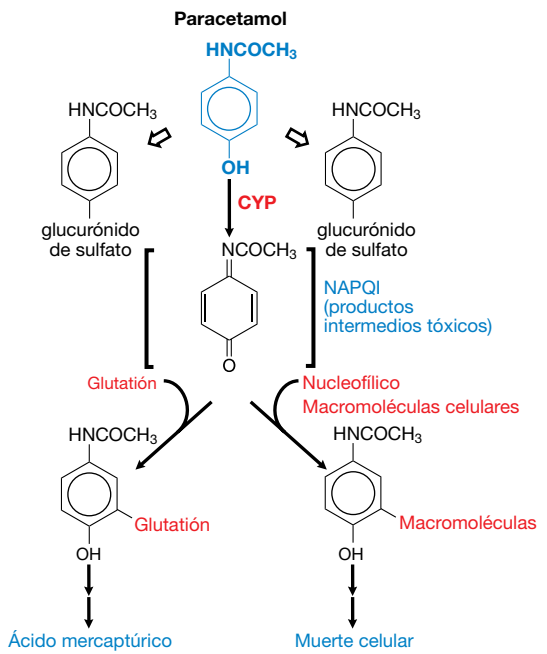


Figura 4-4 *Vías del metabolismo y la toxicidad del paracetamol.* La NAPAQI intermedia tóxica es la *N-acetil-p-benzoquinoneimina*.

se depositan en el endotelio vascular, donde ocurre una respuesta inflamatoria destructiva llamada *enfermedad por el suero*. Los síntomas de la enfermedad por el suero consisten en erupciones urticariales, artralgias o artritis, linfadenopatía y fiebre. Diversos fármacos, incluidos los antibióticos que se suelen utilizar, pueden provocar reacciones similares a las de la enfermedad por el suero. Estas reacciones por lo general duran de seis a 12 días y luego desaparecen una vez que se elimina la sustancia nociva.

TIPO IV: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA. Estas reacciones son mediadas por linfocitos T sensibilizados y macrófagos. Cuando las células sensibilizadas entran en contacto con antígeno, se genera una reacción inflamatoria por la producción de linfocinas y la afluencia subsiguiente de neutrófilos y macrófagos. Un ejemplo de hipersensibilidad de tipo IV o tardía es la dermatitis por contacto causada por la hiedra venenosa.

REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS: CONTRIBUCIONES FARMACOGENÉTICAS. La *idiosincrasia* es una reactividad anormal a una sustancia química que es peculiar a un determinado individuo; la respuesta de idiosincrasia puede ser una sensibilidad extrema a dosis bajas o una insensibilidad extrema a dosis altas de los fármacos.

Muchas diferencias interindividuales en las respuestas a los fármacos tienen una *base farmacogenética* (capítulo 7). Algunos hombres de raza negra (~10%) presentan una anemia hemolítica grave cuando reciben primaquina como tratamiento antipalúdico, debido a una deficiencia genética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica. La variabilidad de la respuesta anticoagulante a la warfarina se debe a polimorfismos en los sistemas CYP2C9 y VKORC1 (complejo de vitamina K y epóxido reductasa) (figura 30-6 y cuadro 30-2).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los pacientes se suelen tratar con más de un fármaco, pero también pueden estar utilizando medicamentos de venta sin receta (OTC, *over the counter*), vitaminas y otros suplementos "naturales", y pueden llevar dietas atípicas; todos estos factores pueden contribuir a interacciones de los fármacos, un fracaso del tratamiento y toxicidad. En la figura 4-5 se resumen los mecanismos y los tipos de interacciones.

INTERACCIÓN EN LA ABSORCIÓN. Un fármaco puede causar un incremento o una disminución de la absorción de otro fármaco en la luz intestinal. La ranitidina, un antagonista de los receptores H_2 a la histamina, aumenta el pH del tubo digestivo y puede incrementar la absorción de fármacos básicos como el triazolam. A la inversa, el fijador de ácidos biliares colestiramina conduce a una reducción importante de las concentraciones séricas de propranolol.

INTERACCIÓN EN LA UNIÓN A PROTEÍNAS. Muchos fármacos, como el ácido acetilsalicílico, los barbitúricos, la difenilhidantoína, las sulfonamidas, el ácido valproico y la warfarina, se unen en alto grado a las proteínas en el plasma y es el fármaco libre (no fijado) el que produce los efectos clínicos. Estos fármacos pueden tener una mayor toxicidad en caso de sobredosis si se saturan los lugares de unión a proteínas, en estados fisiológicos que originan hipoalbuminemia o cuando son desplazados de las proteínas del plasma por otros fármacos.

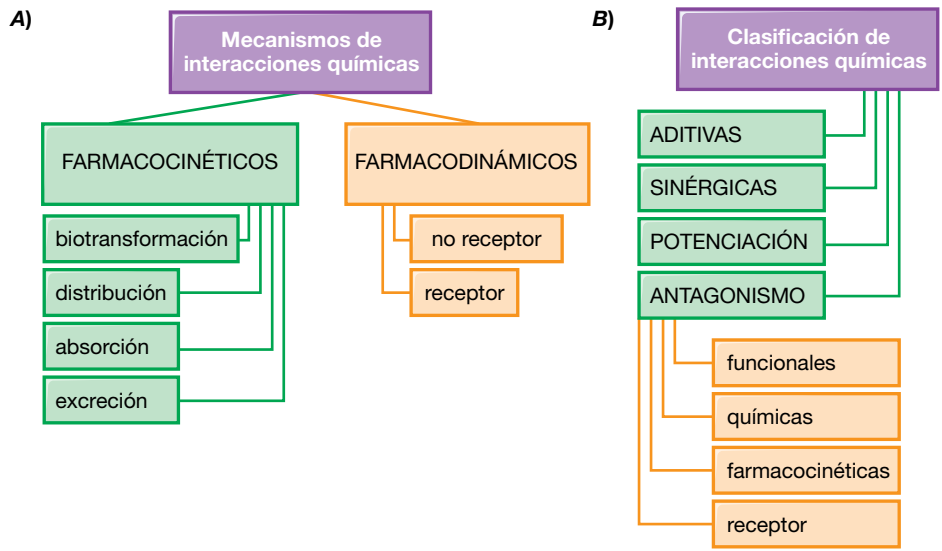


Figura 4-5 *Mecanismos y clasificación de las interacciones farmacológicas.*

INTERACCIÓN EN EL METABOLISMO. Un fármaco a menudo influye en el metabolismo de uno o varios otros fármacos (capítulo 6), sobre todo cuando intervienen las enzimas del sistema CYP hepático. El paracetamol es transformado en parte por CYP2E1 en el metabolito tóxico NAPQI (figura 4-4). La ingestión de etanol, un activador potente de CYP2E1, puede originar un incremento de la susceptibilidad a la intoxicación por paracetamol después de la sobredosis.

INTERACCIÓN EN LA UNIÓN A RECEPTOR. La buprenorfina es un opioide con actividades agonistas y antagonistas parciales sobre receptores que se suele utilizar para tratar la adicción a los opioides. El fármaco se une a los receptores opioideos con gran afinidad y puede evitar la euforia por la utilización concomitante de narcóticos adictivos.

INTERACCIÓN EN LA ACCIÓN TERAPÉUTICA. El acetilsalicílico es un inhibidor de la agregación de plaquetas y la heparina es un anticoagulante; si se administran al mismo tiempo pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Las sulfonilureas producen hipoglucemia al estimular la liberación de insulina por el páncreas, en tanto que los fármacos como las biguanidas (metformina) conducen a una disminución de la producción hepática de glucosa; estos fármacos se pueden utilizar en forma conjunta para controlar la hiperglucemia diabética.

Tales interacciones farmacológicas son *aditivas* cuando el efecto combinado de dos fármacos equivale a la suma del efecto de cada uno administrado por separado, y *sinérgicos* cuando el efecto combinado supera la suma de los efectos de cada uno de ellos administrado por separado. La *potenciación* es la creación de un efecto tóxico por un fármaco a consecuencia de la presencia de otro. El *antagonismo* es la interferencia de un fármaco en la acción de otro. El *antagonismo funcional o fisiológico* se presenta cuando dos sustancias químicas producen efectos opuestos sobre la misma función. El antagonismo *químico*, o *inactivación*, es una reacción entre dos sustancias químicas para neutralizar sus efectos, como lo que se observa con el tratamiento quelante. El antagonismo *farmacocinético* es la alteración de la farmacocinética de una sustancia (su absorción, biotransformación, distribución o excreción) de manera que una menor cantidad del fármaco llega al órgano terminal o reduce su persistencia en el órgano terminal. El antagonismo de *receptor* es el bloqueo del efecto de un fármaco por otro que compite en el lugar del receptor.

PRUEBAS DE TOXICOLOGÍA DESCRIPTIVA EN ANIMALES

Hay dos principios o premisas subyacentes a todas las pruebas de toxicología descriptiva que se llevan a cabo en animales.

En primer lugar, los efectos de sustancias químicas producidos en animales de laboratorio, cuando se califican en forma apropiada, son aplicables a la toxicidad humana. Cuando se calculan con base en dosis por unidad de superficie del cuerpo, los efectos tóxicos en los seres humanos suelen presentarse en el mismo intervalo de concentraciones que los que ocurren en animales de experimentación. Basándose en el peso corporal, los seres humanos por lo general son más vulnerables que los animales de experimentación.

En segundo lugar, la exposición de los animales de laboratorio a las sustancias tóxicas en dosis altas es un método necesario y válido para descubrir posibles riesgos para los seres humanos que están expuestos a dosis mucho más bajas. Este principio se basa en el concepto de la dosis-respuesta cuántica. Por cuestiones prácticas, el número de animales que se utilizan en experimentos de sustancias tóxicas por lo general será pequeño en comparación con el tamaño de la población humana con riesgo potencial. Por ejemplo, una incidencia de 0.01% de un efecto tóxico grave (como el cáncer) representa 25 000 personas de una población de 250 millones. Tal incidencia es inaceptablemente alta. No obstante, el detectar una incidencia de 0.01% en condiciones experimentales probablemente precisaría un mínimo de 30 000 animales. Para estimar el riesgo a dosis bajas, se deben administrar dosis altas a grupos relativamente pequeños. *La validez de la extrapolación necesaria es claramente una cuestión crucial*.

En la 12a. edición de la obra original se analiza brevemente la justificación, el diseño, la extensión y la duración de tales estudios toxicológicos.

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS Y CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Menos de una tercera parte de los fármacos evaluados en estudios clínicos llegan a comercializarse. Las leyes federales de Estados Unidos y consideraciones éticas exigen que el estudio de nuevos fármacos en seres humanos se lleve a cabo de acuerdo con guías estrictas.

Una vez que se juzga que un fármaco está listo para estudiarse en seres humanos, se debe llenar una ***Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug*** (**IND**) ante la FDA. La IND incluye: 1) información sobre la composición y el origen del fármaco; 2) información química y de producción; 3) todos los datos de estudios en animales; 4) planes clínicos y protocolos propuestos; 5) los nombres y acreditaciones de médicos que llevarán a cabo los estudios clínicos, y 6) una recopilación de los datos clave relevantes para el estudio del fármaco en el ser humano puestos a disposición de investigadores y sus *Institutional Review Boards* (IRB).

A menudo son necesarios cuatro a seis años de pruebas clínicas para acumular y analizar todos los datos requeridos. Las pruebas realizadas en seres humanos se comienzan después que se han obtenido suficientes estudios de toxicidad

animal aguda y subaguda. Las pruebas de seguridad crónica en animales, incluidos los estudios de carcinogenicidad, suelen llevarse a cabo al mismo tiempo que los estudios clínicos. En cada una de las tres fases formales de los ensayos clínicos, a los voluntarios o pacientes se les debe informar del estado de investigación en que se encuentra el fármaco, así como los posibles riesgos y se les debe permitir rechazar o consentir su participación y recibir el fármaco. Estos reglamentos están basados en los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Además, se llevará a cabo una IRB interdisciplinaria en el centro donde se realizará el estudio clínico del fármaco y se aprobarán los planes científicos y éticos para realizar las pruebas en seres humanos.

En el cuadro 1-1 y en la figura 1-1 se presentan fases prescritas, cronogramas y costos para producir un nuevo fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS E INTOXICACIÓN FARMACOLÓGICA

La intoxicación puede ocurrir de múltiples maneras después de las exposiciones terapéuticas y no terapéuticas a fármacos o sustancias químicas (cuadro 4-2). En Estados Unidos se estima que cada año alrededor de dos millones de pacientes hospitalizados tienen reacciones adversas graves a los fármacos y cerca de 100 000 sufren reacciones adversas letales. La utilización de principios satisfactorios de prescripción, según se describen en el apéndice I y en el cuadro 4-6, ayudan a evitar tales desenlaces adversos.

Algunos efectos tóxicos de los fármacos pueden preverse basándose en su mecanismo farmacológico conocido; sin embargo, a menudo no se aprecian cabalmente las características de la toxicidad terapéutica de un fármaco hasta el periodo subsiguiente a la comercialización. El *Adverse Event Reporting System* de la FDA se basa en dos señales para detectar los efectos adversos más infrecuentes. *En primer lugar*, la FDA exige que los productores de fármacos lleven a cabo la vigilancia de los fármacos de venta con receta y de los productos de venta sin receta después de la comercialización. *En segundo lugar*, la FDA opera un sistema de notificación voluntaria (MedWatch, en http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm) disponible tanto para el personal sanitario como para los consumidores. Los hospitales también pueden brindar apoyo a comités de efectos adversos de fármacos para que investiguen posibles efectos adversos. Lamentablemente, cualquier base de datos nacional subestima en grado importante la morbilidad y la mortalidad atribuibles a los efectos adversos de los fármacos debido a la infranotificación, por cuanto es difícil estimar el denominador de todas las exposiciones del paciente para cada episodio comunicado una vez que el fármaco se ha comenzado a comercializar.

La toxicidad terapéutica de un fármaco representa sólo un subgrupo de intoxicaciones, según se señala en el cuadro 4-2. El mal uso y el abuso de fármacos de venta con receta e ilícitos representan un importante problema de salud pública. La frecuencia de intoxicación no intencional, no yatrógena es bimodal, y afecta principalmente a los niños pequeños en etapa de exploración, de uno a cinco años de edad, y a los ancianos. La sobredosis *intencional* con fármacos es más frecuente en la adolescencia y durante toda la edad adulta. En el cuadro 4-3 se presentan los cinco principales fármacos que produjeron mortalidad relacionada con fármacos en 2005. En los cuadros 4-4 y 4-5 se presentan las sustancias que más a menudo fueron causa de exposiciones y muertes.

PREVENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES

REDUCCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN. En el último decenio se ha prestado considerable atención a la reducción de los errores de medicación y reacciones adversas de los fármacos. Los errores de

Cuadro 4-2

Escenarios potenciales para la intoxicación.

Toxicidad terapéutica de fármacos
Exposición exploradora por niños pequeños
Exposición ambiental
Exposición laboral
Abuso recreativo
Error de medicación
Error de prescripción
Error de dispensación
Error de administración
Administración intencional para autolesión
Administración intencional para dañar a otro

Cuadro 4-3

Compuestos más frecuentes relacionados con muertes.

Cocaína
Opioides
Benzodiacepinas
Alcohol
Antidepresivos

U.S. DHSS. https://dawninfo.samhsa.gov/default.asp.

Cuadro 4-4

Sustancias que con mayor frecuencia intervienen en la intoxicación humana.

SUSTANCIA	%
Analgésicos	12.5
Productos para el cuidado personal	9.1
Sustancias para limpieza	8.7
Sedantes/hipnóticos/antipsicóticos	6.2
Cuerpos extraños	5.1
Preparados tópicos	4.5
Medicamentos para resfriado y tos	4.5
Antidepresivos	4.0

Datos de Bronstein et al., Clin Toxicol, 2008;46:927-1057.

Cuadro 4-5

Toxinas relacionadas con el mayor número de muertes humanas.

Sedantes/hipnóticos/antipsicóticos
Paracetamol
Opioides
Antidepresivos
Fármacos cardiovasculares
Estimulantes y drogas de la calle
Alcoholes

Datos de Bronstein et al., Clin Toxicol, 2008;46:927-1057.

medicación pueden presentarse en cualquier parte del proceso de prescripción o utilización de medicamentos, en tanto que los episodios farmacológicos adversos (ADE, *adverse drug events*) son lesiones relacionadas con el empleo o la no utilización de medicamentos. Se considera que los errores de medicación son 50 a 100 veces más frecuentes que los ADE. Los "5 aspectos correctos" de la administración segura de medicamentos tratan de ayudar a los médicos a evitar los errores de medicación:

Fármaco correcto, paciente correcto, dosis correcta, vía correcta, horario correcto

En la práctica, el lograr una reducción de los errores de medicación conlleva el análisis de los sistemas que intervienen en la prescripción, la documentación, la transcripción, la dispensación, la administración y la vigilancia de un fármaco, según se presenta en el apéndice I. Los procedimientos satisfactorios de utilización de la medicación tienen puntos de verificación obligatorios y redundantes (figura 4-6), como el hacer que un farmacéutico, un médico y una enfermera revisen y confirmen que una dosis ordenada de un medicamento sea apropiada para el paciente antes de administrarlo. Varias estrategias prácticas pueden ser útiles para disminuir los errores de medicación en los ámbitos de la atención a la salud (cuadro 4-6).

PREVENCION DE LAS INTOXICACIONES EN EL HOGAR. En el cuadro 4-2 se muestra que hay varios contextos a los cuales se puede dirigir la prevención de las intoxicaciones. Es necesario identificar y tratar la depresión y las ideas suicidas. La exposición a sustancias peligrosas en el domicilio, al aire libre y en el entorno de trabajo se debe reducir a los grados aceptablemente alcanzables.

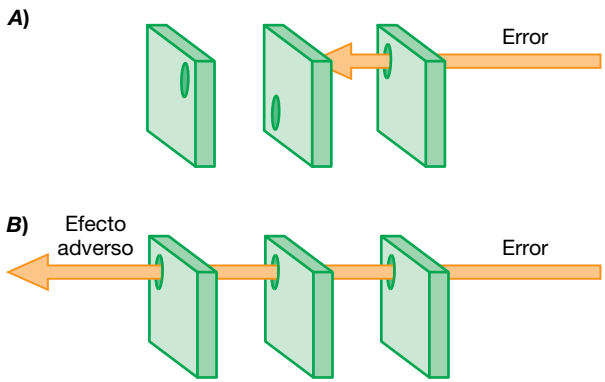


Figura 4-6 *El modelo de "queso suizo" de error en la medicación.* Suelen existir varios puntos de verificación para identificar y evitar un efecto adverso de un fármaco y este efecto adverso sólo puede ocurrir si se alinean los orificios en varios sistemas. ***A***) Un error sistemático no conduce a un efecto adverso, pues lo evita otra verificación en el sistema. ***B***) Varios errores sistemáticos se alinean y permiten que ocurra un efecto adverso. (Con adaptaciones de Reason J, *Br Med 3*, 2000:320:768-770.

Cuadro 4-6

Mejores recomendaciones prácticas para reducir errores en la administración de la medicación.[a]

A corto plazo

- Mantener los sistemas de distribución de dosis unitaria para la medicación que no es de urgencia.
- Hacer que las farmacias preparen las soluciones intravenosas.
- Retirar medicación inherentemente peligrosa (p. ej., KCl concentrado) de las zonas de atención a los pacientes.
- Establecer procedimientos especiales para los fármacos con alto riesgo.
- Mejorar los recursos de información clínica relacionada con los fármacos.
- Mejorar la información para la administración de medicación a los médicos.
- Instruir a los pacientes sobre la utilización sin riesgo y exacta de los medicamentos.
- Mejorar el acceso de los médicos de cabecera a los farmacéuticos.

A largo plazo

Implementar medidas de seguridad basadas en tecnología:

- Captura de orden computarizada.
- Verificación computarizada de dosis y alergias.
- Seguimiento computarizado de medicación.
- Utilización de código de barras o lectores electrónicos para la preparación y la administración de medicación.

[a] *Véase Mass. Hosp. Assoc., http://macoalition.org/documents/Best_Practice_Medication_Errors.pdf.*

Las estrategias de prevención de intoxicaciones pueden clasificarse como *pasivas*, que no precisan ningún cambio en la conducta por parte del individuo, o *activas*, que exigen la adaptación sostenida para que tengan eficacia. Las estrategias de prevención pasiva son las más eficaces (cuadro 4-7). La frecuencia de intoxicación en los niños ha disminuido considerablemente en los últimos cuatro decenios. Esta tendencia favorable en gran parte se debe a mejoras en el envasado de fármacos, limpiadores de drenaje, turpentina y otras sustancias químicas domésticas; mejor capacitación médica y atención, y una mayor concienciación sobre las posibles sustancias tóxicas.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES

Cuando se espera u ocurre un efecto tóxico, las prioridades del tratamiento de la intoxicación son:

- *Mantener las funciones fisiológicas vitales y evitar que se alteren.*
- *Mantener la concentración de la sustancia tóxica en los tejidos lo más baja posible mediante la prevención de su absorción y el aumento de su excreción.*
- *Combatir los efectos toxicológicos de la toxina en los tejidos efectores.*

ESTABILIZACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON INTOXICACIÓN. El recurso mnemotécnico "ABC" de la atención de urgencia es aplicable al tratamiento de la intoxicación aguda (cuadro 4-8). En los casos graves pueden ser necesarias y apropiadas medidas como la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica, el apoyo farmacológico a la presión arterial y el apoyo mediante circulación extracorporal.

Cuadro 4-7

Prevención de intoxicación pasiva: estrategias y ejemplos.

Reducir producción y venta de sustancias tóxicas.
Retirada de fenformina del mercado estadounidense.
Disminución de la cantidad de toxina en un producto para el consumidor.
Limitar las píldoras en frasco de ácido acetilsalicílico para bebé.
Evitar el acceso a la sustancia tóxica.
Uso de envases resistentes a niños.
Cambiar la formulación del producto.
Retirar el etanol del enjuague bucal.

Cuadro 4-8

ABCDE: atención inicial en la intoxicación aguda.

Vía respiratoria	Mantener la permeabilidad.
Respiración	Mantener la oxigenación y la ventilación.
Circulación	Mantener la irrigación de órganos vitales.
Discapacidad	Valorar la disfunción del SNC. *En la discapacidad neurológica, valorar:* • *Administración de O_2 (verificar oximetría de pulso).* • *Dextrosa (verificar glucemia).* • *Naloxona (valorar tratamiento de prueba empírico).* • *Tiamina (en adultos que reciben dextrosa).*
Exposición	Valorar "toxíndrome" (cuadro 4-9).

IDENTIFICACIÓN DE LOS TIPOS CLÍNICOS DE TOXICIDAD. Los antecedentes de medicación permiten crear una lista de fármacos o sustancias químicas disponibles que podrían estar implicadas en un episodio de intoxicación. A menudo una observación de los síntomas y signos físicos puede ser la única clave adicional para un diagnóstico de intoxicación. Los grupos de signos y síntomas físicos que acompañan a los síndromes de intoxicación específicos se conocen como *toxíndromes* (cuadro 4-9).

La prueba toxicológica de fármacos en la orina es un inmunoanálisis concebido para detectar fármacos que suelen ser objeto de abuso tales como anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabis, cocaína y opiáceos. La intoxicación aguda con estas sustancias por lo general se determina con base en los datos clínicos y los resultados de estos análisis raras veces están disponibles con la suficiente prontitud para que sirvan de guía en la estabilización. Además, el detectar fármacos o sus metabolitos en un inmunoanálisis de la orina no significa que el fármaco detectado sea la causa de la intoxicación observada en ese momento. Cuando no se puede descartar claramente la ingestión de paracetamol o ácido acetilsalicílico por los antecedentes de exposición, se recomienda la cuantificación de estos fármacos en suero. Un electrocardiograma puede ser útil para detectar bloqueos cardiacos, bloqueo de los conductos del Na^+ o bloqueo del conducto del K^+ asociado a clases de fármacos específicos (cuadro 4-10). Otros análisis de laboratorio han de ajustarse a las circunstancias de la intoxicación individual.

DESCONTAMINACIÓN DEL PACIENTE CON INTOXICACIÓN. Las exposiciones a la intoxicación pueden ser mediante inhalación, absorción dérmica o mucosa, por inyección o por ingestión. El primer paso para evitar la absorción de una toxina es detener su exposición continuada. Si es necesario, se ha de efectuar lavado de los ojos y de la piel con abundante agua. La descontaminación del tubo digestivo evita o reduce la absorción de una sustancia que se ha ingerido. Las estrategias para la descontaminación del tubo digestivo son *vaciamiento gástrico, adsorción de la toxina* y *catarsis*. Las indicaciones mínimas para considerar la descontaminación del tubo digestivo son 1) la toxina debe ser potencialmente peligrosa; 2) la toxina debe estar todavía en el estómago o el intestino sin haberse absorbido, de manera que la descontaminación ha de llevarse a cabo poco después de la ingestión, y 3) el procedimiento se ha de poder realizar de manera inocua y con la técnica apropiada. Raras veces se recomienda otra medida además del vaciamiento gástrico, pero la administración de carbón activado y el realizar una irrigación de todo el intestino siguen siendo opciones terapéuticas. El vaciamiento gástrico disminuye casi un tercio la absorción del fármaco en condiciones óptimas.

Cuadro 4-9

Toxíndromes frecuentes.

CLASE DE FÁRMACO	EJEMPLO(S)	ESTADO MENTAL	HR	BP	RR	T	TAMAÑO DE LA PUPILA	OTROS
Simpaticomiméticos	Cocaína Anfetamina	Agitación	↑	↑		↑	↑	Temblor, diaforesis
Anticolinérgicos	Difenhidramina *Belladonna atropa*	Delirio	↑	↑		↑	↑	Íleo, rubefacción
Colinérgicos	Organofosfatos	Somnolencia, coma			↑		↓	SLUDGE,[a] fasciculación
Opioides	Heroína Oxicodona	Somnolencia, coma	↓		↓		↓	
Sedantes-hipnóticos	Benzodiacepinas Barbitúricos	Somnolencia, coma		↓	↓			
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	Confusión	↑		↑	↑		Diaforesis, vómito
Bloqueadores del conducto del Ca^{2+}	Verapamilo		↓	↓				

HR, frecuencia cardiaca; BP, presión arterial; RR, frecuencia respiratoria; T, temperatura.

[a] *SLUDGE, efectos muscarínicos de salivación, lagrimeo, micción, defecación, cólicos gástricos y emesis.*

Cuadro 4-10

Diagnóstico diferencial de intoxicación (lista parcial) para las manifestaciones electrocardiográficas de la toxicidad.

BRADICARDIA/BLOQUEO CARDIACO	PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QRS	PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT_c
Colinérgicos Fisostigmina Neostigmina Organofosfatos, carbamatos *Simpaticolíticos* Antagonistas de receptor ß Clonidina Opioides *Otros* Digoxina Bloqueadores del conducto del Ca^{2+} Litio	Antiarrítmicos Bupropión Cloroquina Difenhidramina Lamotrigina Fenotiazinas Propranolol Antidepresivos tricíclicos	(Véase la página Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm)

Basándose en el análisis de la evidencia científica disponible, la American Academy of Pediatrics ya no recomienda el jarabe de ipecacuana como parte de su programa de prevención de lesiones en la infancia y la American Academy of Clinical Toxicology no aconseja la utilización sistemática del vaciamiento gástrico en el paciente con intoxicación.

ADSORCIÓN. La adsorción de una toxina designa la unión de una toxina a la superficie de otra sustancia de manera que esté menos disponible para absorción en el organismo. La tierra de Fuller se ha recomendado como un adsorbente para el paraquat, el azul de Prusia fija talio y cesio, y el poliestireno de sodio puede adsorber litio. El adsorbente más frecuente que se utiliza en el tratamiento de la sobredosis aguda de fármacos es el carbón activado.

CARBÓN ACTIVADO. El carbón activado se crea a través de la pirólisis controlada de materia orgánica y es *activado* mediante vapor o tratamiento químico que aumenta la estructura de su poro interno y la capacidad de la superficie para adsorción. La superficie del carbón activado contiene fracciones de carbono que pueden fijar toxinas. La dosis recomendada suele ser de 0.5 a 2 g/kg, hasta una dosis máxima tolerada de ~75 a 100 g. Como un cálculo aproximado, 10 g de carbón activado se espera que fijen ~1 g de fármaco. Los alcoholes, la sustancias corrosivas, los hidrocarburos y los metales no son bien adsorbidos por el carbón. Las complicaciones del tratamiento con carbón activado comprenden vómito, estreñimiento, broncoaspiración pulmonar y muerte. La administración nasogástrica de carbón activado aumenta la frecuencia de vómito y puede incrementar el riesgo de broncoaspiración pulmonar. No se debe administrar carbón activado a pacientes con sospecha de perforación del tubo digestivo, o a pacientes que pueden ser aptos para el examen endoscópico.

IRRIGACIÓN DE TODO EL INTESTINO. La irrigación de todo el intestino (WBI, *whole bowel irrigation*) consiste en la administración enteral de grandes cantidades de una solución electrolítica de polietilenglicol isoosmótica de alto peso molecular con el objetivo de eliminar la toxina por el recto antes que se absorba. Los posibles pacientes para la WBI son: 1) disimuladores intracorporales de droga que llevan en el intestino paquetes de drogas ilícitas; 2) pacientes con sobredosis de hierro; 3) pacientes que han ingerido fármacos en parche, y 4) pacientes con sobredosis de fármacos de liberación sostenida o que forman bezoares. La solución electrolítica de polietilenglicol se suele administrar a una tasa de 25 a 40 ml/kilogramo/h hasta que el líquido que sale por el recto sea claro y ya no se elimine más la sustancia. Para alcanzar estas altas tasas de administración, se puede utilizar una sonda nasogástrica. No se debe utilizar la WBI cuando hay obstrucción o perforación intestinal y pueda complicarse con distensión abdominal o broncoaspiración pulmonar.

CATÁRTICOS. Las dos categorías más frecuentes de catárticos simples son las sales de magnesio, como el citrato de magnesio y el sulfato de magnesio, y los carbohidratos no digeribles, como el sorbitol. La utilización de catárticos simples ya no se utiliza como un método para la descontaminación del tubo digestivo.

Lavado gástrico. El procedimiento de lavado gástrico consiste en introducir una sonda orogástrica en el estómago después de colocar al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo con la cabeza a un nivel más bajo que los pies. Después de retirar el contenido del estómago, se administra y se retira 10 a 15 ml/kg (hasta 250 ml) de solución isotónica para lavado. Este proceso continúa hasta que el líquido que se recupera del lavado sea claro. Las complicaciones del procedimiento comprenden traumatismo mecánico del estómago o el esófago, broncoaspiración pulmonar del contenido gástrico y estimulación del nervio vago.

Jarabe de ipecacuana.* Los alcaloides cefaelina y emetina que contiene el jarabe de ipecacuana hacen las veces de eméticos debido a un efecto irritante local sobre el tubo digestivo y un efecto central sobre la zona quimiorreceptora detonante en la zona postrema del bulbo raquídeo. La ipecacuana se administra por vía oral a una dosis de 15 ml en los niños de hasta 12 años de edad, y de 30 ml en niños mayores y adultos. La administración de ipecacuana suele ir seguida de una bebida de agua y produce vómito en un lapso de 15 a 30 min. Las contraindicaciones para el jarabe de ipecacuana comprenden depresión existente o inminente del SNC, ingestión de un fármaco o de una sustancia corrosiva o hidrocarburo (debido al surgimiento de neumonía química) o la presentación de un trastorno médico que podría exacerbarse con el vómito.

*Nota del editor: considerar que la administración de este jarabe ya no se recomienda en niños. Ver párrafos anteriores.

INTENSIFICACIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE LAS TOXINAS. Una vez que se absorben, los efectos tóxicos dinámicos nocivos de algunos fármacos se pueden reducir por métodos que aceleran su eliminación del organismo, según se describe adelante.

MODIFICACIÓN DEL pH URINARIO: ALCALINIZACIÓN URINARIA. Los fármacos sujetos a aclaramiento renal son excretados en la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular activa; los compuestos no ionizados pueden reabsorberse con mucha mayor rapidez que las moléculas polares ionizadas (capítulo 2). Los fármacos débilmente ácidos son susceptibles a "atrapamiento iónico" en la orina. El ácido acetilsalicílico es un ácido débil con un pK_a = 3.0. A medida que aumenta el pH de la orina, una mayor cantidad de salicilato está en su forma ironizada en equilibrio, y más cantidad de ácido salicílico se difunde hacia la luz tubular del riñón. También se considera que la alcalinización urinaria acelera el aclaramiento de fenobarbital, clorpropamida, metotrexato y herbicidas que contienen

Cuadro 4-11

Algunos antídotos de uso frecuente y sus indicaciones.

ANTÍDOTO	INDICACIONES EN INTOXICACIÓN
Acetilcisteína	Paracetamol
Sulfato de atropina	Pesticidas organofosforados y carbamato
Benztropina	Distonía provocada por fármacos
Bicarbonato sódico	Bloqueadores del conducto del Na^+
Bromocriptina	Síndrome maligno neuroléptico
Gluconato o cloruro de calcio	Bloqueadores del conducto de Ca^{2+}, fluoruro
Carnitina	Hiperamonemia por valproato
Fab immunitario polivalente de crotálido	Mordedura de serpiente cascabel norteamericana
Dantroleno	Hipertermia maligna
Deferoxamina	Hierro
Fab immunitario de digoxina	Glucósidos cardiacos
Difenhidramina	Distonía provocada por fármacos
Dimercaprol (BAL)	Plomo, mercurio, arsénico
EDTA, $CaNa_2$	Plomo
Etanol	Metanol, etilenglicol
Fomepizol	Metanol, etilenglicol
Flumazenil	Benzodiacepinas
Hidrocloruro de glucagón	Antagonistas β adrenérgicos
Hidrocloruro de hidroxocobalamina	Cianuro
Insulina (dosis alta)	Bloqueadores del conducto del Ca^{2+}
Folinato cálcico	Metotrexato
Azul de metileno	Metahemoglobinemia
Hidrocloruro de naloxona	Opioides
Acetato de octreotida	Hipoglucemia provocada por sulfonilureas
Oxígeno hiperbárico	Monóxido de carbono
Penicilamina	Plomo, mercurio, cobre
Salicilato de fisostigmina	Síndrome anticolinérgico
Cloruro de pralidoxima (2-PAM)	Pesticidas organofosforados
Hidrocloruro de piridoxina	Convulsiones por isoniazida
Succímero (DMSA)	Plomo, mercurio, arsénico
Tiosulfato sódico	Cianuro
Vitamina K_1 (fitonadiona)	Cumarina, indanediona

clorofenoxi. La *American Academy of Clinical Toxicology* recomienda la alcalinización urinaria como tratamiento de primera elección sólo para la intoxicación por salicilato moderadamente grave que no cumple los criterios para la hemodiálisis. A fin de lograr la alcalinización de la orina, se administra por vía intravenosa 100 a 150 mEq de bicarbonato de sodio en 1 litro de dextrosa en agua al 5% al doble de las necesidades de mantenimiento de líquido y luego se ajusta para lograr el efecto. La hipopotasemia se debe tratar ya que dificultará los esfuerzos por alcalinizar la orina debido al intercambio de H^+-K^+ en el riñón. La alcalinización de la orina no se debe realizar en caso de insuficiencia renal, o cuando la administración de líquido puede agravar el edema pulmonar o la insuficiencia cardiaca congestiva. No se utiliza acetazolamida para alcalinizar la orina ya que favorece la acidemia.

CARBÓN ACTIVADO EN DOSIS MÚLTIPLES. El carbón activado adsorbe fármaco en su superficie y favorece la eliminación integral. Múltiples dosis de carbón activado pueden acelerar la eliminación del fármaco absorbido mediante dos mecanismos. El carbón permite interrumpir la circulación enterohepática del fármaco metabolizado en el hígado y excretado en la bilis, y el carbón activado puede crear un gradiente de difusión a través de la mucosa del tubo digestivo y favorecer el desplazamiento del fármaco desde el torrente circulatorio hacia el carbón presente en la luz intestinal. Se puede administrar carbón activado en múltiples dosis, 12.5 g/h cada una, dos o cuatro horas (las dosis más pequeñas se pueden utilizar en los niños). El carbón intensifica el aclaramiento de muchos fármacos con bajo peso molecular, pequeño volumen de distribución y $t_{½}$ de eliminación prolongada. Se considera que el carbón activado en dosis múltiples tiene máxima utilidad en los casos de sobredosis de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, teofilina y adelfa de flor amarilla.

ELIMINACIÓN EXTRACORPORAL DEL FÁRMACO. El fármaco ideal susceptible de eliminación mediante hemodiálisis tiene un bajo peso molecular, un bajo volumen de distribución, gran solubilidad en agua y una mínima unión a proteínas. La hemoperfusión consiste en pasar la sangre a través de un cartucho que contiene partículas adsorbentes. Las toxinas más frecuentes para las cuales a veces se utiliza la hemodiálisis son salicilato, metanol, etilenglicol, litio, carbamazepina y ácido valproico.

TRATAMIENTO CON ANTÍDOTOS. El tratamiento con antídoto conlleva el antagonismo o la inactivación química de una toxina absorbida. Entre los antídotos específicos más frecuentes están la *N-acetil-L-cisteína* para la intoxicación por paracetamol, los antagonistas de opiáceos para la sobredosis de opioides y los quelantes para la intoxicación con algunos iones metálicos. En el cuadro cuatro 4-11 se presenta una lista de antídotos que se utilizan.

La farmacodinámica de una toxina puede alterarse a causa de la competencia por un receptor, como en el antagonismo que proporciona el tratamiento con naloxona en pacientes con sobredosis de heroína. Un antídoto fisiológico puede utilizar un diferente mecanismo celular para neutralizar los efectos de una toxina, como en el caso de la utilización de glucagón para contrarrestar un receptor β-adrenérgico bloqueado e incrementar el cAMP celular en caso de sobredosis por propranolol. Los antídotos de venenos y los quelantes se unen directamente a toxinas y las inactivan. La biotransformación de un fármaco puede alterarse mediante un antídoto; por ejemplo, fomepizol inhibe a la deshidrogenasa de alcohol y detiene la formación de metabolitos ácidos tóxicos del etilenglicol y el metanol. Muchos fármacos utilizados en el tratamiento de apoyo de un paciente con intoxicación (anticomiciales, vasoconstrictores, etc.) pueden considerarse antídotos funcionales inespecíficos.

El componente fundamental del tratamiento de la intoxicación es el apoyo adecuado a las vías respiratorias, la respiración, la circulación y los procesos metabólicos vitales del paciente con intoxicación hasta que se haya eliminado la sustancia tóxica del organismo.

RECURSOS IMPORTANTES PARA LA INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA TOXICIDAD E INTOXICACIÓN POR FÁRMACOS

Se puede consultar información adicional sobre intoxicación por fármacos y sustancias químicas en muchos libros de toxicología específicos. Una base de datos informática muy utilizada para la información sobre sustancias tóxicas es POISIN-DEX (Micromedex, Inc., Denver, CO). La *National Library of Medicine* ofrece información sobre toxicología y salud ambiental (http://sis.nlm.nih.gov/enviro.html), que incluye un enlace con ToxNet (http://toxnet.nlm.nih.gov/). Los centros de control toxicológico regional son un recurso para información valiosa sobre intoxicaciones y se puede establecer contacto en Estados Unidos a través de una línea directa nacional (PoisonHelp: 1-800-222-1222).

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 5 Transportadores de membrana y respuestas a los fármacos

Los transportadores son proteínas de membrana que se encuentran en todos los organismos. Estas proteínas controlan la entrada de nutrientes e iones esenciales, así como la salida de desechos celulares, toxinas ambientales, fármacos y otros xenobióticos (figura 5-1); acorde con sus funciones esenciales en la homeostasis celular, ~ 2 000 genes del genoma humano, ~ 7% del número total de genes, codifican transportadores o proteínas relacionadas con ellos. Las funciones de los transportadores de membrana pueden ser activas (necesitan energía) o facilitadas (de equilibrio, no necesitan energía). Cuando analizan el transporte de los fármacos, los farmacólogos casi siempre se centran en los transportadores de dos superfamilias principales: los transportadores ABC (*A*TP *b*inding *c*assette [casete de unión a ATP]) y SLC (*sol*ute *c*arrier [portador de soluto]).

La mayor parte de las proteínas ABC son transportadores activos primarios que dependen de la hidrólisis de ATP para el bombeo activo de sus sustratos a través de las membranas. Entre los transportadores mejor conocidos de la superfamilia ABC están la glucoproteína P (Pgp, codificada por *ABCB1*, también denominado *MDR1*) y el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, codificado por *ABCC7*). La superfamilia *SLC* comprende genes que codifican proteínas de transporte facilitado y transportadores activos secundarios acoplados con iones. Se han identificado 48 familias SLC con ~ 315 transportadores en el genoma humano. Muchos transportadores SLC sirven de blanco farmacológico o participan en la absorción y disposición de los fármacos. Los transportadores SLC muy bien identificados son el transportador de serotonina, SERT, y el transportador de dopamina, DAT, ambos blancos de los antidepresivos.

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA EN LAS RESPUESTAS TERAPÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS

FARMACOCINÉTICA. Los transportadores que son importantes en la farmacocinética casi siempre se localizan en los epitelios intestinal, renal y hepático, donde participan en la absorción selectiva y elimi-

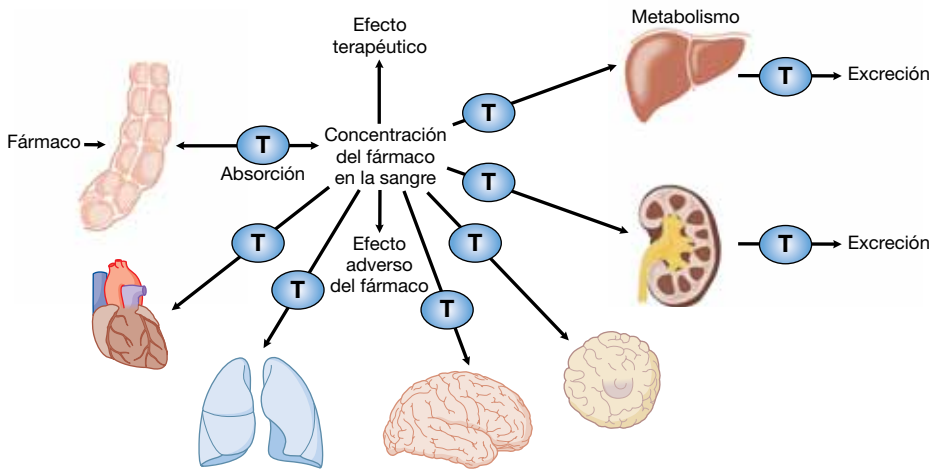


Figura 5-1 *Transportadores de membrana en vías farmacocinéticas.* Los transportadores de membrana (T) participan en vías farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos) y en consecuencia establecen las concentraciones sistémicas de los medicamentos. Estas últimas suelen originar los efectos terapéuticos y secundarios de los fármacos.

nación de sustancias endógenas y xenobióticos, incluidos los fármacos. Los transportadores actúan de manera conjunta con las enzimas que metabolizan los fármacos para eliminarlos a éstos y sus metabolitos (figura 5-2). Además, los transportadores de varios tipos de células median la distribución de los fármacos en tejidos específicos (blancos del fármaco). Por el contrario, los transportadores también sirven de barrera protectora en órganos y tipos de células particulares. Por ejemplo, la glucoproteína P en la barrera hematoencefálica protege al sistema nervioso central (SNC) de varios fármacos con estructuras diversas mediante sus mecanismos de salida.

FARMACODINÁMICA: LOS TRANSPORTADORES COMO BLANCOS DE FÁRMACOS. Los transportadores de membrana son el blanco de muchos fármacos que se utilizan en la clínica. El SERT (*SLC6A4*) es blanco de un grupo importante de fármacos antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Otros transportadores de la recaptación de neurotransmisores sirven de blanco farmacológico para antidepresivos tricíclicos, varias anfetaminas (incluidos los fármacos similares a anfetamina que se utilizan en el tratamiento del trastorno de déficit de la atención en niños) y anticonvulsivos.

Estos transportadores también pueden participar en la patogenia de trastornos neuropsiquiátricos, como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Los transportadores no neuronales pueden ser blancos farmacológicos potenciales (p. ej., transportadores de colesterol en afecciones cardiovasculares, de nucleósidos en neoplasias malignas, o de glucosa en síndromes metabólicos y antiportadores de Na^+-H^+ en la hipertensión).

RESISTENCIA FARMACOLÓGICA. Los transportadores de membrana desempeñan una función determinante en el desarrollo de la resistencia a fármacos antineoplásicos, antivirales y anticonvulsivos. La *disminución de la captación de fármacos*, como los antagonistas del folato, análogos de nucleósidos y complejos con platino, está mediada por la expresión reducida de los transportadores de entrada indispensables para que estos compuestos ingresen al tumor. L*a intensificación de la salida de compuestos hidrófobos* es un mecanismo de resistencia antineoplásica en análisis celulares de resistencia.

Por ejemplo, las células tumorales expresan un exceso de glucoproteína P después de la exposición a compuestos antineoplásicos citotóxicos. La glucoproteína P expulsa los fármacos antineoplásicos, lo que vuelve a las células resistentes a sus efectos citotóxicos. La expresión excesiva de la proteína 4 de resistencia a múltiples fármacos (MRP4) guarda relación con la resistencia a análogos de nucleósidos antivirales.

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA Y REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS

Como controladores de la entrada y salida, los transportadores, en última instancia, regulan la exposición de las células a los carcinógenos químicos, toxinas ambientales y fármacos. Por tanto, los transportadores tienen funciones cruciales en la toxicidad celular de estos compuestos. Las respuestas farmacológicas adversas mediadas por un transportador casi siempre pueden clasificarse en tres categorías (figura 5-3).

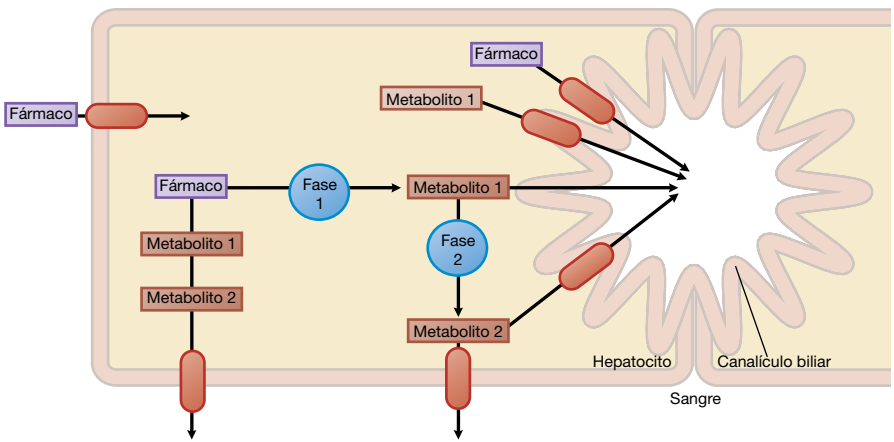


Figura 5-2 *Transportadores hepáticos de fármacos.* Los transportadores de membrana (*óvalos rojos con flechas*) actúan de manera conjunta con las enzimas metabolizadoras de fármacos de la fase 1 y fase 2 en el hepatocito para mediar la captación y salida de los fármacos y sus metabolitos.

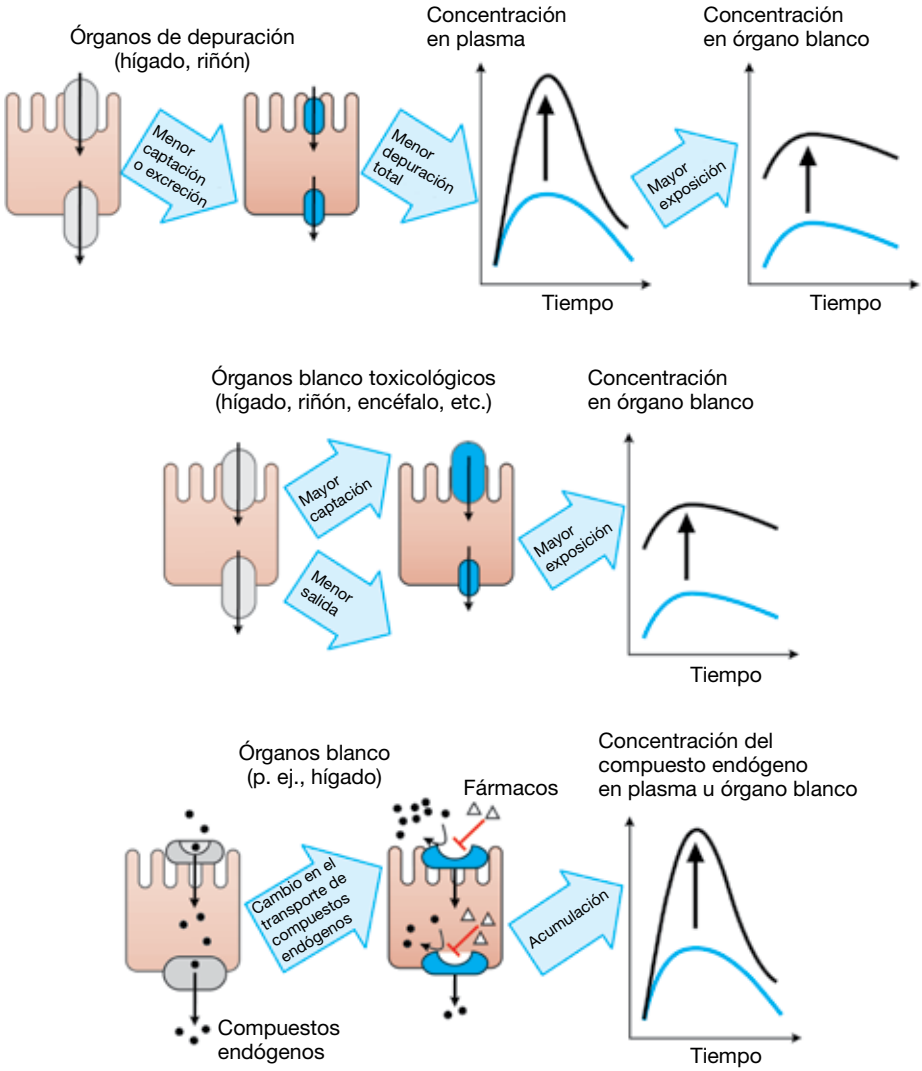


Figura 5-3 *Principales mecanismos por los que los transportadores median las respuestas adversas a los medicamentos.* Se ilustran tres casos. El dibujo a la izquierda de cada ejemplo ilustra el mecanismo; el dibujo a la derecha muestra el efecto resultante en las concentraciones de los fármacos. (*Dibujo superior*). Aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco por una disminución de la captación, eliminación, o ambas, en los órganos encargados de la depuración, como el hígado y los riñones. (*Dibujo intermedio*). Incremento de la concentración del fármaco en órganos blanco toxicológicos debido a un aumento de la captación o una disminución de la salida del fármaco. (*Dibujo inferior*). Aumento de la concentración plasmática de un compuesto endógeno (p. ej., un ácido biliar) debido a un fármaco que inhibe la entrada del mismo en su órgano de eliminación o blanco. El diagrama también puede representar un aumento de la concentración del compuesto endógeno en el órgano blanco debido a la inhibición de su salida por un fármaco.

Los transportadores expresados en el hígado y los riñones, así como las enzimas metabólicas, son determinantes esenciales de la exposición a los fármacos presentes en la sangre circulante, lo que afecta la exposición, y por tanto la toxicidad, para todos los órganos (figura 5-3, *dibujo superior*). Por ejemplo, después de la administración oral de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina), la captación hepática eficaz del fármaco en el primer paso mediante el *polipéptido transportador de aniones orgánicos* OATP1B1 aumenta al máximo los efectos de tales compuestos en la HMG-CoA reductasa. La captación mediante OATP1B1 también reduce al mínimo el escape de los fármacos a la circulación sistémica, donde pueden inducir respuestas adversas, como miopatía del músculo estriado.

Los transportadores que se expresan en tejidos que pueden ser blancos de toxicidad farmacológica (p. ej., encéfalo) o en las barreras de los mismos (como la barrera hematoencefálica [BBB, *blood-brain barrier*]) pueden controlar de manera muy estricta las concentraciones locales de fármacos y, en consecuencia, controlar la exposición de estos tejidos a los medicamentos (figura 5-3, *dibujo central*). Por ejemplo, las células endoteliales de la BBB están adheridas por uniones herméticas y algunos transportadores de salida se expresan en la cara luminal (la dirigida hacia la sangre), lo que restringe la penetración de compuestos al encéfalo. Las interacciones de la loperamida y la quinidina son un buen ejemplo del control que ejerce el transportador en la exposición farmacológica en este sitio. La loperamida es un opioide periférico que se utiliza en el tratamiento de la diarrea y es un sustrato de la glucoproteína P. La inhibición de la salida en la BBB mediada por la glucoproteína P incrementa la concentración de loperamida en el SNC y potencia los efectos secundarios. En realidad, la administración conjunta de loperamida y quinidina, un inhibidor potente de la glucoproteína P, causa depresión respiratoria importante, una respuesta adversa a la loperamida.

El caso del oseltamivir es un ejemplo de que la disfunción de una barrera activa puede tener un efecto en el SNC. El oseltamivir y su forma activa, Ro64-0802, se trasladan de manera activa a través de la BBB mediante la glucoproteína P, el transportador 3 de aniones orgánicos (OAT3) y la proteína 4 que se relaciona con resistencia a múltiples fármacos (MRP4). La disminución de la actividad de estos transportadores en la BBB intensifica la exposición del SNC al oseltamivir y Ro64-0802, lo que contribuye al efecto adverso en el SNC.

En ocasiones, la toxicidad inducida por fármacos se debe a una modificación en la distribución por concentración hística, mediada por los transportadores que incorporan el fármaco. Por ejemplo, las biguanidas (metformina y fenformina), usadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, pueden causar acidosis láctica, un efecto secundario letal. Las biguanidas son sustratos del transportador 1 de cationes orgánicos (OCT1), cuya expresión es alta en el hígado. La captación hepática de las biguanidas mediada por OCT-1 es muy importante en la acidosis láctica. El transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y los transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2) son otros ejemplos de toxicidad relacionada con el transportador. La OAT1 se expresa sobre todo en los riñones y es la causa de la secreción tubular renal de compuestos aniónicos. Los sustratos de OAT1, como la cefaloridina (un antibiótico lactámico β) y el adefovir y cidofovir (antivirales), causan toxicidad renal. Los experimentos *in vitro* sugieren que la cefaloridina, el adefovir y el cidofovir son sustratos de OAT1, y que las células que expresan este transportador son más susceptibles a la toxicidad por estos fármacos que las células testigo. La expresión exógena de OCT1 y OCT2 intensifica la sensibilidad de las células tumorales al efecto citotóxico de oxaliplatino para OCT1, y de cisplatino y oxaliplatino para OCT2.

Los fármacos pueden modular los transportadores de ligandos endógenos y, por tanto, tienen efectos adversos (figura 5-3, *dibujo inferior*). Por ejemplo, los ácidos biliares son captados sobre todo por el polipéptido cotransportador para Na^+-taurocolato (NTCP, *Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide*) y excretados en la bilis por la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, *bile salt export pump*, *ABCB11*). La bilirrubina es captada por OATP1B1 y se conjuga con ácido glucurónico, y el glucurónido de bilirrubina se excreta mediante la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, *ABCC2*). La inhibición de estos transportadores con fármacos puede causar colestasis o hiperbilirrubinemia.

Los transportadores de captación y salida determinan las concentraciones plasmáticas e hísticas de los compuestos endógenos y xenobióticos, lo que influye en la toxicidad sistémica o local específica de los fármacos.

MECANISMOS BÁSICOS DEL TRANSPORTE DE MEMBRANA

TRANSPORTADORES Y CONDUCTOS. Tanto los conductos como los transportadores facilitan la penetración de iones inorgánicos y compuestos orgánicos a través de las membranas. En general, los conductos pueden estar abiertos o cerrados, que son fenómenos por completo aleatorios. Sólo cuando están abiertos actúan como poros para sus iones específicos. Luego de su abertura, los conductos pasan a un estado cerrado en función del tiempo. Por el contrario, los transportadores forman complejos intermedios con el sustrato (soluto) y, a continuación, un cambio conformacional del transportador induce la translocación del sustrato al otro lado de la membrana.

Las constantes de las velocidades de recambio de conductos típicos son 10^6 a 10^8 s^{-1}, en tanto que las de los transportadores son, cuando mucho, 10^1 a 10^3 s^{-1}. Debido a que un transportador particular forma complejos intermedios con compuestos específicos (denominados *sustratos*), el transporte de membrana mediado por transportadores se caracteriza por la susceptibilidad a la saturación y la inhibición por análogos de los sustratos, como se describe en "Cinética del transporte".

Los mecanismos básicos involucrados en el transporte de solutos a través de la membrana plasmática comprenden la difusión pasiva, la difusión facilitada y el transporte activo; este último puede subdividirse, además, en transporte activo primario y secundario, que se muestran en la figura 5-4.

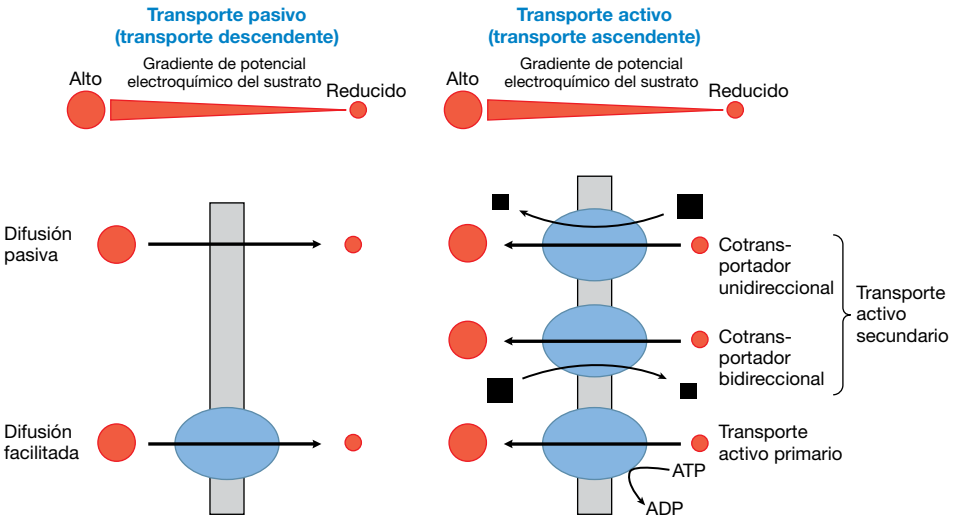


Figura 5-4 *Clasificación de los mecanismos de transporte de membrana.* Los *círculos rojos* muestran el sustrato. Su tamaño es directamente proporcional a su concentración. Las *flechas* señalan la dirección del flujo. Los *cuadros negros* corresponden al ion que proporciona la fuerza de impulso para el transporte (su tamaño es directamente proporcional a la concentración del ion). Los *óvalos azules* señalan las proteínas transportadoras.

DIFUSIÓN PASIVA. La difusión simple de un soluto a través de la membrana plasmática consta de tres procesos: separación de la fase acuosa de la fase lipídica, difusión a través de la capa doble de lípidos y nueva partición dentro de la fase acuosa del lado opuesto. La difusión de cualquier soluto (incluidos los fármacos) ocurre siguiendo un gradiente de potencial electroquímico del soluto.

DIFUSIÓN FACILITADA. Los transportadores de membrana pueden facilitar la difusión de iones y compuestos orgánicos a través de la membrana plasmática. La difusión facilitada es una forma de transporte por la membrana mediado por transportadores y para el que no se necesita gasto de energía. Igual que en la difusión pasiva, el transporte de compuestos ionizados y no ionizados por la membrana plasmática se lleva a cabo siguiendo su gradiente de potencial electroquímico. En consecuencia, se logrará un equilibrio cuando los potenciales electroquímicos del compuesto sean iguales en ambos lados de la membrana.

TRANSPORTE ACTIVO. El transporte activo es la forma de transporte membranario en la que se necesita gasto de energía. Es el transporte de solutos en contra de sus gradientes electroquímicos, lo que permite la concentración de solutos en el interior de la membrana plasmática y la creación de energía potencial en el gradiente electroquímico formado. El transporte activo es muy importante en la captación y salida de fármacos y otros solutos. El transporte activo puede subdividirse en primario y secundario según la fuerza que impulse el sustrato (figura 5-4).

Transporte activo primario. El transporte de membrana que se acopla directamente con la hidrólisis de ATP se denomina *transporte activo primario.* Los transportadores ABC son ejemplos de transportadores activos primarios. En las células de los mamíferos, los transportadores ABC median la salida unidireccional de solutos a través de las membranas biológicas.

Transporte activo secundario. En el transporte activo secundario, el transporte a través de una membrana biológica de un soluto S_1 contra su gradiente de concentración utiliza la energía del transporte de otro soluto S_2 en favor de su gradiente de concentración. Por ejemplo, la Na^+, K^+-ATP-asa genera un gradiente de concentración del Na^+ que favorece la entrada por la membrana plasmática. En estas condiciones, el movimiento de ingreso de Na^+ a la célula produce la energía para impulsar el movimiento de un sustrato S_1 contra su gradiente de concentración mediante un transportador activo secundario, como en el intercambio Na^+/Ca^{2+}. Según la dirección en que se transporta el soluto, los transportadores activos secundarios se clasifican en cotransportadores unidireccionales y cotransportadores bidireccionales. Los primeros, transportan S_2 y S_1 en la misma dirección, en tanto que los *cotransportes bidireccionales*, llamados también *intercambiadores*, desplazan sus sustratos en direcciones opuestas (figura 5-4).

CINÉTICA DEL TRANSPORTE

El flujo de un sustrato (velocidad de transporte) a través de una membrana biológica *por* procesos mediados por transportadores se caracteriza por la saturabilidad. La relación entre el flujo v y la concentración

del sustrato C en un proceso mediado por transportadores se determina con la ecuación de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{V_{máx}\, C}{K_m + C} \qquad \text{(ecuación 5-1)}$$

donde $V_{máx}$ es la velocidad máxima de transporte y es proporcional a la densidad de los transportadores sobre la membrana plasmática, y K_m es la constante de Michaelis, que representa la concentración de sustrato en la que el flujo es la mitad del valor $V_{máx}$. K_m es una aproximación de la constante de disociación del sustrato del complejo intermedio.

Los valores de K_m y $V_{máx}$ pueden determinarse mediante el examen del flujo con distintas concentraciones del sustrato. La gráfica de Eadie-Hofstee constituye un método gráfico para determinar los valores de $V_{máx}$ y K_m (figura 5-5).

$$\frac{v}{C} = \frac{V_{máx}}{K_m} - \frac{C}{K_m} \qquad \text{(ecuación 5-2)}$$

El transporte de un sustrato a través de la membrana mediado por transportadores también se caracteriza por la inhibición de otros compuestos. La forma de inhibición puede clasificarse en uno de tres tipos: *competitiva*, *no competitiva* y *sin competencia*. La inhibición *competitiva* ocurre cuando los sustratos y los inhibidores comparten un sitio de unión común en el transportador, lo que produce un incremento del valor aparente de K_m en presencia del inhibidor. El flujo de un sustrato en presencia de un inhibidor competitivo es

$$v = \frac{V_{máx}\, C}{K_m(1 + I/K_i) + C} \qquad \text{(ecuación 5-3)}$$

donde I es la concentración del inhibidor y K_i es la constante de inhibición.

En la inhibición *no competitiva* se supone que el inhibidor tiene un efecto alostérico en el transportador, no inhibe la formación de un complejo intermedio de sustrato y transportador, pero sí inhibe el proceso subsiguiente de traslocación.

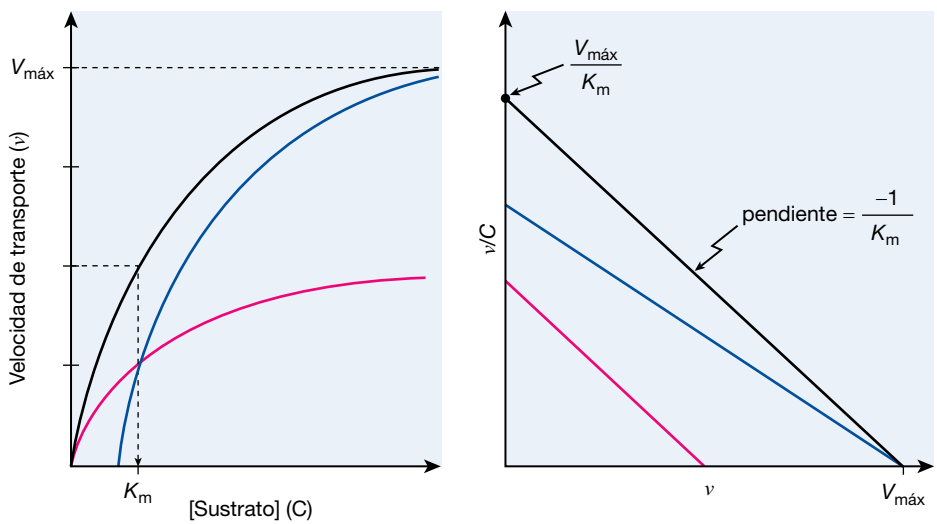


Figura 5-5 *Gráfica de Eadie-Hofstee de los datos de transporte*. Las *líneas negras* muestran la curva hiperbólica de concentración-dependencia (v vs C, *dibujo izquierdo*) y la transformación de Eadie-Hofstee de los datos de transporte (v/C vs v, *dibujo derecho*) de un sistema de transporte sencillo. Las *líneas azules* muestran el transporte en presencia de un inhibidor competitivo (inhibición superable; alcanza el mismo $V_{máx}$). Las *líneas rojas* muestran el sistema en presencia de un inhibidor competitivo que reduce el número de sitios transportadores a la mitad, pero deja la K_m de los sitios funcionales sin cambios. La participación de múltiples transportadores con distintos valores de K_m produce una gráfica de Eadie-Hofstee curva. En términos algebraicos, la gráfica de Eadie-Hofstee de los datos cinéticos es equivalente a la gráfica Scatchard de los datos de unión en equilibrio.

$$v = \frac{V_{máx} / (1 + I / K_i) \bullet C}{K_m + C} \qquad \text{(ecuación 5-4)}$$

En la inhibición *sin competencia* se supone que los inhibidores forman un complejo sólo con un complejo intermedio del sustrato y el transportador e inhiben la translocación subsiguiente.

$$v = \frac{V_{máx} / (1 + I / K_i) \bullet C}{K_m / (1 + I / K_i) + C} \qquad \text{(ecuación 5-5)}$$

TRANSPORTE VECTORIAL

El transporte asimétrico a través de una monocapa de células polarizadas, como las epiteliales y endoteliales de los capilares cerebrales, se denomina *transporte vectorial* (figura 5-6). El transporte vectorial es importante para la absorción de nutrientes y ácidos biliares en el intestino. El transporte vectorial desempeña una función muy importante en la excreción hepatobiliar y urinaria de los fármacos de la sangre hacia la luz, así como en la absorción intestinal de los medicamentos. Además, para la salida de fármacos procedentes del encéfalo a través de las células endoteliales cerebrales y las células epiteliales del plexo coroideo se necesita transporte vectorial. Los transportadores ABC median sólo el flujo unidireccional, en tanto que los transportadores SLC median la captación o la salida de fármacos. En cuanto a los compuestos lipófilos con permeabilidad de membrana suficiente, los transportadores ABC solos pueden realizar el transporte vectorial sin la ayuda de transportadores de entrada. Con aniones y cationes orgánicos relativamente hidrófilos, se necesitan transportadores coordinados de captación y salida en las membranas plasmáticas polarizadas a fin de lograr el movimiento vectorial de solutos a través de un epitelio. Los sustratos comunes de transportadores coordinados se transfieren con eficiencia a través de la barrera epitelial.

En el hígado se localizan en la membrana sinusoidal (hacia la sangre) varios transportadores con diferentes especificidades de sustrato. Estos transportadores participan en la captación de ácidos biliares, aniones orgánicos anfipáticos y cationes orgánicos hidrófilos hacia el interior de los hepatocitos. De manera similar, transportadores ABC en la membrana canalicular (hacia la bilis) llevan estos compuestos hacia la bilis. Múltiples combinaciones de transportadores para la captación (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) y para la salida (MDR1, MRP2 y BCRP) participan en el transporte transcelular eficiente de una gran variedad de compuestos en el hígado mediante el uso de un sistema celular modelo denominado "células con transfección doble" que expresa tanto el transportador de captación como el de salida a ambos lados. En muchos casos, la superposición de especificidades de sustratos entre transportadores de captación (familia OATP) y transportadores de salida (familia MRP) hace que el transporte vectorial de los aniones orgánicos sea muy eficiente. También hay sistemas de transporte similares en el intestino, túbulos renales y células endoteliales de los capilares cerebrales (figura 5-6).

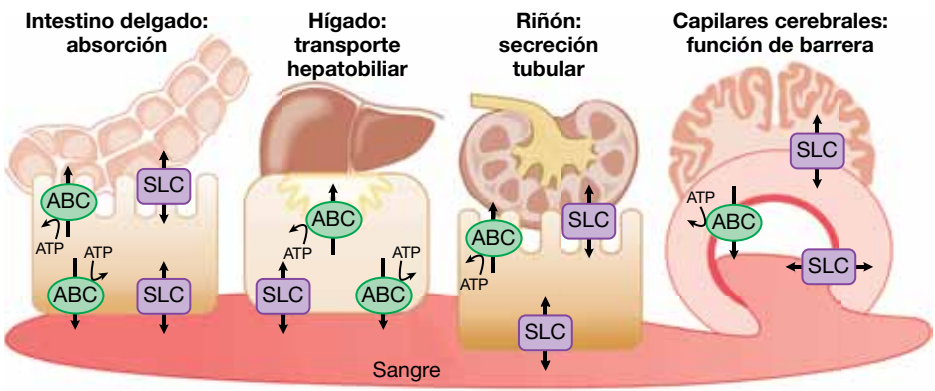


Figura 5-6 *Flujo transepitelial o transendotelial.* El flujo transepitelial o transendotelial de fármacos necesita transportadores diferentes en las dos superficies de la barrera epitelial o endotelial. Este diagrama representa el transporte por el intestino delgado (absorción), el riñón y el hígado (eliminación), y los capilares cerebrales que constituyen la barrera hematoencefálica.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS TRANSPORTADORES. Es posible regular en forma transcripcional la expresión de transportadores en respuesta a un tratamiento farmacológico y estados fisiopatológicos, lo que da por resultado la inducción o disminución del RNAm de los transportadores. Estudios recientes describen funciones importantes de los receptores nucleares tipo II que forman heterodímeros con el receptor para ácido 9-cis-retinoico (RXR) en la regulación de enzimas que metabolizan fármacos y transportadores (cuadro 6-4 y figura 6-8). El cuadro 5-1 resume los efectos de la activación farmacológica de los receptores nucleares tipo II en la expresión de los transportadores.

La metilación del DNA es un mecanismo subyacente al control epigenético de la expresión génica. Hay informes de que la expresión hística selectiva de los transportadores se logra mediante la metilación del DNA (se inactiva en los tejidos sin los transportadores), así como por la transactivación en los tejidos que expresan los transportadores. Los transportadores sometidos al control epigenético son OAT3, URAT1, OCT2, Oatp1b2, Ntcp y PEPT2 en las familias SLC; y MDF1, BCRP, BSEP y ABCF5/ABCG8.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE LOS TRANSPORTADORES

Las predicciones de la estructura secundaria de las proteínas transportadoras de membrana basadas en el análisis hidropático indican que los transportadores de membrana de las superfamilias SLC y ABC son proteínas con múltiples cruces por la membrana. Los transportadores ABC tienen dominios de unión con nucleótidos (NBD, *nucleotide-binding domains*) en el lado citoplásmico que pueden considerarse los dominios motores con motivos conservados (p. ej., motivo Walker-A, motivo de firma ABC) que participan en la unión e hidrólisis del ATP. Las estructuras cristalinas de los transportadores ABC muestran dos NBD en contacto entre sí. Parece que el mecanismo de transporte ABC implica la unión del ATP con los NBD, lo que desencadena una conformación del transportador; la disociación de los productos de la hidrólisis del ATP genera una conformación abierta hacia el lado contrario de la membrana. En el caso de la extrusión de fármacos, cuando el ATP se une, los transportadores se abren hacia el exterior y liberan sus sustratos al medio extracelular; cuando los productos de la hidrólisis se disocian, el transportador regresa a su conformación de cara hacia el interior, lo que permite la unión del ATP y un sustrato transportable. El capítulo 5 de la 12a. edición del texto original presenta más detalles al respecto.

Cuadro 5-1

Regulación de la expresión de transportadores por receptores nucleares en los seres humanos.

TRANSPORTADOR	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	LIGANDO	EFECTO
MDR1 (P-gp)	PXR	Rifampicina	↑ Actividad transcripcional ↑ Expresión en duodeno ↓ Biodisponibilidad oral de la digoxina ↓ AUC del talinolol ↑ Expresión en hepatocito primario
		Hierba de San Juan	↑ Expresión en duodeno ↓ Biodisponibilidad oral de digoxina
	CAR	Fenobarbital	↑ Expresión en hepatocito primario
MRP2	PXR	Rifampicina	↑ Expresión en duodeno
		Rifampicina/hiperforina	↑ Expresión en hepatocito primario
	FXR	GW4064/ quenodesoxicolato	↑ Expresión en HepG2-FXR
	CAR	Fenorbarbital	↑ Expresión en hepatocito
BCRP	PXR CAR	Rifampicina Fenobarbital	↑ Expresión en hepatocito primario
MRP3	PXR	Rifampicina	↑ Expresión en hepatocito
OATP1B1	SHP1	Ácido cólico	Efecto indirecto en HNF1α
	PXR	Rifampicina	↑ Expresión en células de hepatoma
OATP1B3	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Actividad de transcripción
BSEP	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Actividad de transcripción
OSTα/β	FXR	Quenodesoxicolato/ GW4064	↑ Expresión en biopsias ileales
	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Expresión en hepatocitos humanos

Véase la 12a. edición del texto original para obtener detalles y ejemplos de otros mamíferos.

SUPERFAMILIAS DE TRANSPORTADORES EN EL GENOMA HUMANO

TRANSPORTADORES SLC. La superfamilia de transportador de soluto (SLC) comprende 48 familias y representa ~315 genes en el genoma humano, algunos de los cuales se relacionan con ciertas enfermedades genéticas (cuadro 5-2). Los transportadores de la superfamilia SLC transportan diversos compuestos endógenos iónicos y no iónicos, además de xenobióticos. Los transportadores de la superfamilia SLC pueden ser transportadores facilitados o cotransportadores unidireccionales o cotransportadores bidireccionales activos secundarios.

Cuadro 5-2

Superfamilia de transportadores de solutos en seres humanos.

GEN	FAMILIA	SUSTRATOS FARMACOLÓGICOS SELECCIONADOS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES RELACIONADAS EN EL SER HUMANO
SLC1	Transportadores de glutamato y aminoácidos neutros de baja-K_m		Esclerosis lateral amiotrófica
SLC2	Transportador facilitador de GLUT		
SLC3	Subunidades pesadas de los transportadores de aminoácidos heteroméricos	Melfalán	Cistinuria clásica tipo I
SLC4	Transportador de bicarbonato		Anemia hemolítica, ceguera-deterioro auditivo
SLC5	Cotransportador de Na^+ y glucosa	Glucosfamida	Síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa
SLC6	Transportador de neurotransmisores dependiente de Na^+ y Cl^-	Paroxetina, fluoxetina	Síndrome de deficiencia de creatina ligada a X
SLC7	Transportador de aminoácidos catiónicos	Melfalán	Intolerancia a la proteína lisinúrica
SLC8	Intercambiador de Na^+/Ca^{2+}	Dimetilarginina asimétrica	
SLC9	Intercambiador de Na^+/H^+	Diuréticos tiazídicos	Diarrea secretora
SLC10	Cotransportador de Na^+ y sales biliares	Benzodiazepina	Malabsorción de sales biliares
SLC11	Transportador de iones metálicos acoplados a H^+		Hemocromatosis hereditaria
SLC12	Familia de cotransportadores de cationes electroneutros-Cl^-		Síndrome de Gitelman
SLC13	Cotransportador de sulfato/carboxilato-Na^+	Sulfato, conjugados de cisteína	
SLC14	Transportador de urea		Grupo sanguíneo de antígeno Kidd
SLC15	Cotransportador de H^+-oligopéptidos	Valaciclovir	
SLC16	Transportador de monocarboxilato	Salicilato, atorvastatina	Debilidad muscular
SLC17	Transportador de glutamato vesicular		Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico
SLC18	Transportador de aminas vesiculares	Reserpina	Síndromes miasténicos
SLC19	Transportador de folato/tiamina	Metotrexato	Anemia que responde a tiamina

(*continúa*)

Cuadro 5-2

Superfamilia de transportadores de solutos en seres humanos (*continuación*).

GEN	FAMILIA	SUSTRATOS FARMACOLÓGICOS SELECCIONADOS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES RELACIONADAS EN EL SER HUMANO
SLC20	Cotransportador de fosfato-Na^+ tipo III		
SLC21	Transportador de aniones orgánicos	Pravastatina	
SLC22	Transportador de iones orgánicos	Pravastatina, metformina	Deficiencia de carnitina
SLC23	Transportador de ascorbato dependiente de Na^+	Vitamina C	
SLC24	Intercambiador de $Na^+/(Ca^{2+}$ -$K^+)$		
SLC25	Transportador mitocondrial		Síndrome de Senger
SLC26	Intercambiador multifuncional de aniones	Salicilato, ciprofloxacina	Diarrea con pérdida de Cl^-
SLC27	Transportador de ácidos grasos		
SLC28	Transportador de nucleósidos acoplado a Na^+	Gemcitabina, cladribina	
SLC29	Transportador facilitado de nucleósidos	Dipiridamol, gemcitabina	
SLC30	Eflujo de cinc		
SLC31	Transportador de cobre	Cisplatino	
SLC32	Transportador vesicular de aminoácidos inhibitorios	Vigabatrina	
SLC33	Transportador de acetil-CoA		
SLC34	Cotransportador de Na^+-fosfato tipo II		Raquitismo hipofosfatémico
SLC35	Transportador de nucleósidos-azúcar		Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo II
SLC36	Transportador de aminoácidos acoplado a H^+	D-serina, cicloserina	
SLC37	Intercambiador de azúcar-fosfato/fosfato		Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
SLC38	Transportador de aminoácidos acoplado a Na^+		
SLC39	Transportador de iones metálicos		Acrodermatitis enteropática
SLC40	Transportador basolateral de hierro		Hemocromatosis tipo IV
SLC41	Transportador de magnesio similar a MgtE		
SLC42	Transportador de amonio Rh (pendiente)		Regulador de Rh nulo
SLC43	Transportador de aminoácidos similar al sistema L independiente de Na^+		

SUPERFAMILIA ABC. Los siete grupos de transportadores ABC son esenciales para muchos procesos celulares; las mutaciones en al menos 13 de los genes de los transportadores ABC causan o contribuyen a trastornos genéticos en el ser humano (cuadro 5-3). Además de conferir resistencia a múltiples fármacos, un aspecto farmacológico importante de estos transportadores es la exportación de xenobióticos procedentes de los tejidos sanos. En particular, MDR1/ABCABCB1, MRP2/ABCC2 y BCRP/ABCG2 participan en la disposición farmacológica general.

La superfamilia ABC consiste en 49 genes y cada uno contiene una o dos regiones ABC conservadas. La región ABC es un dominio catalítico central para la hidrólisis del ATP y contiene secuencias Walker A y B, así como una secuencia intercalada C de firma específica del transportador ABC. Las regiones ABC de estas proteínas unen e hidrolizan ATP, y las proteínas utilizan la energía para el transporte ascendente de sus sustratos a través de la membrana. Aunque algunos transportadores de la superfamilia ABC sólo contienen un motivo ABC, forman homodímeros (BCRP/ABCG2) o heterodímeros (ABCG5 y ABCG8) que muestran una función de transporte. Los transportadores ABC en procariotas (p. ej., MsbA) participan en la captación de compuestos esenciales que no pueden obtenerse mediante difusión pasiva (p. ej., azúcares, vitaminas y metales). En eucariotas, casi todos los genes ABC transportan compuestos del citoplasma al exterior o hacia un compartimiento intracelular (p. ej., retículo endoplásmico, mitocondrias y peroxisomas).

PROPIEDADES DE LOS TRANSPORTADORES ABC RELACIONADAS CON LA ACCIÓN DE FÁRMACOS

En el cuadro 5-4 se resume la distribución hística de transportadores ABC relacionada con fármacos, junto con la información sobre los sustratos típicos.

Cuadro 5-3

Superfamilia de casetes de unión de ATP (ABC) en el genoma humano y enfermedades genéticas relacionadas.

GEN	FAMILIA	NÚMERO DE MIEMBROS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES RELACIONADAS EN EL SER HUMANO
ABCA	ABC A	12	Enfermedad de Tangier (defecto en el transporte del colesterol; ABCA1), síndrome de Stargardt (defecto en el metabolismo del retinal; ABCA4)
ABCB	ABC B	11	Síndrome de linfocitos desnudos tipo I (defecto en la presentación de antígeno; ABCB3 y ABCB4), colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 3 (defecto en la secreción de lípidos biliares; MDR3/ ABCB4), anemia sideroblástica con ataxia ligada a X (posible defecto en la homeostasis mitocondrial del hierro; ABCB7), colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (defecto en la excreción biliar de ácidos biliares; BSEP/ABCB11).
ABCC	ABC C	13	Síndrome de Dubin-Johnson (defecto en la excreción biliar de glucurónido de bilirrubina; MRP2/ ABCC2), seudoxantoma (mecanismo desconocido; ABCC6), fibrosis quística (defecto en la regulación de los conductos del cloro; ABCC7), hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (defecto en la regulación de la conductancia rectificadora de potasio hacia el interior de potasio en células B pancreáticas; SUR1).
ABCD	ABC D	4	Adrenoleucodistrofia (un posible defecto en el transporte o catabolismo peroxisómico de ácidos grasos de cadena muy larga; ABCD1).
ABCE	ABC E	1	
ABCF	ABC F	3	
ABCG	ABC G	5	Sitosterolemia (defecto en la excreción biliar e intestinal de fitoesteroles; ABCG5 y ABCG8).

DISTRIBUCIÓN HÍSTICA DE TRANSPORTADORES ABC RELACIONADA CON FÁRMACOS. MDR1 (*ABCB1*), MRP2 (*ABCC2*) y BCRP (*ABCG2*) se expresan en la cara apical del epitelio intestinal, donde sirven para expulsar xenobióticos, incluidos muchos fármacos administrados por vía oral. MRP3 (*ABCC3*) se expresa en la cara basal de las células epiteliales.

Fundamentales para la excreción vectorial de los fármacos a la orina o la bilis, los transportadores ABC se expresan en los tejidos polarizados de los riñones e hígado: MDR1, MRP2 y MRP4 (*ABCC4*) en la membrana del borde en cepillo del epitelio renal; MDR1, MRP2 y BCRP en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos, y MRP3 y MRP4 en la membrana sinusoidal de los hepatocitos. Algunos transportadores ABC se expresan de manera específica en el lado luminal de las células endoteliales o en las epiteliales, donde forman barreras para la entrada libre de compuestos tóxicos a los tejidos: la BBB (MDR1 y MRP4 en el lado luminal de las células endoteliales de los capilares cerebrales), el MRP1 en la barrera hematorraquídea (sangre-líquido cefalorraquídeo), el MRP4 en el lado hemático basolateral del epitelio del plexo coroideo, el MRP1 en la membrana basolateral de la barrera hematotesticular de las células de Sertoli del ratón y MDR1 en varios tipos de células del testículo humano, y en la barrera hematoplacentaria: MDR1, MRP2 y BCRP en el lado materno luminal y MRP1 en el lado fetal antiluminal de los trofoblastos placentarios.

FAMILIA MRP/ABCC. Los sustratos de los transportadores de la familia MRP/ABCC son en su mayor parte aniones orgánicos. Tanto MRP1 como MRP2 aceptan conjugados de glutatión y glucurónido, conjugados sulfatados de ácidos biliares y aniones orgánicos no conjugados de naturaleza anfipática (cuando menos una carga negativa y cierto grado de hidrofobicidad). También transportan fármacos antineoplásicos neutros o catiónicos, como alcaloides de la vinca y antraciclinas, tal vez por un mecanismo de cotransporte o cotransporte unidireccional con glutatión reducido. El MRP3 también tiene una especificidad de sustrato similar a la de MRP2, pero con una afinidad de transporte menor para conjugados de glutatión que MRP1 y MRP2. MRP3 se expresa en el lado sinusoidal de los hepatocitos y se induce en estados colestásicos. Este transportador retorna a la circulación sales biliares tóxicas y glucurónidos de bilirrubina. MRP4 acepta las moléculas con carga negativa, incluidos compuestos citotóxicos (p. ej., 6-mercaptopurina y metotrexato), nucleótidos cíclicos, antivirales (p. ej., adefovir y tenofovir), diuréticos (p. ej., furosemida y triclormetiazida) y cefalosporinas (p. ej., ceftizoxima y cefazolina). El glutatión permite a MRP4 aceptar el taurocolato y leucotrieno B_4. MRP5 tiene una especificidad por sustratos más reducida y acepta fármacos análogos de nucleótidos y fármacos importantes en la clínica contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). No se han identificado sustratos que expliquen el mecanismo de la enfermedad relacionada con MRP6, el seudoxantoma.

BCRP/ABCG2. BCRP acepta moléculas neutras y con carga negativa, incluidos compuestos citotóxicos (p. ej., topotecán, flavopiridol y metotrexato), conjugados sulfatados de fármacos y hormonas (p. ej., sulfato de estrógeno), antibióticos (p. ej., nitrofurantoína y fluoroquinolonas), estatinas (p. ej., pitavastatina y rosuvastatina) y compuestos tóxicos encontrados en alimentos normales [fitoestrógenos, 2-amino-1-metilfenilimidazo[4,5-*b*]piridina (PhIP) y feoforbida A, un catabolito de la clorofila].

TRANSPORTADORES ABC EN LA ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS. Con respecto a la medicina clínica, MDR1 es el transportador ABC más importante identificado hasta ahora. La exposición sistémica a la digoxina oral disminuye con la administración simultánea de rifampicina (un inductor de MDR1) y guarda una relación negativa con la expresión de la proteína MDR1 en el intestino humano. MDR1 también se expresa en la membrana del borde en cepillo del epitelio renal y su función puede vigilarse con el uso de digoxina (>70% se excreta en la orina). Todos los inhibidores de MDR1 (p. ej., quinidina, verapamilo, valspodar, espironolactona, claritromicina y ritonavir) reducen mucho la excreción de digoxina. Los fármacos con un intervalo terapéutico reducido (p. ej., digoxina, ciclosporina, tacrolimús) deben usarse con mucha cautela si hay posibilidades de que surjan interacciones farmacológicas basadas en MDR1.

En el intestino, MRP3 puede mediar la absorción intestinal junto con los transportadores de captación. MRP3 media la salida sinusoidal en el hígado, lo que disminuye la eficacia de la excreción biliar desde la sangre y la excreción de los metabolitos formados dentro de la célula, en particular los conjugados glucurónidos. Por tanto, la disfunción de MRP3 acorta la $t_{½}$ de eliminación. Los sustratos de MRP4 también pueden transportarse mediante OAT1 y OAT3 en la membrana basolateral de las células epiteliales renales. Es probable que el proceso que restringe la velocidad en la secreción tubular renal sea el proceso de captación en la superficie basolateral. La disfunción de MRP4 intensifica la concentración renal, pero tiene poco efecto en la concentración sanguínea.

VARIACIÓN GENÉTICA EN LOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA: REPERCUSIONES EN LA RESPUESTA CLÍNICA A LOS FÁRMACOS

Hay defectos hereditarios en los transportadores SLC (cuadro 5-2) y transportadores ABC (cuadro 5-3). Los polimorfismos en los transportadores de membrana son muy importantes en la respuesta farmacológica y su estudio está proporcionando nuevos conocimientos de la farmacogenética (capítulo 7).

Los estudios clínicos se han centrado en un número reducido de transportadores y han relacionado la variación genética en los transportadores de membrana con la disposición y respuesta a los fármacos. Por ejemplo, dos polimor-

fismos comunes de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en *SLCO1B1* (OATP1B1) se relacionaron con concentraciones plasmáticas altas de pravastatina, un fármaco de uso frecuente en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Estudios recientes que emplean métodos de relación con el genoma completo determinaron que las variantes genéticas en SLCO1B1 (OPATP1B1) predisponen a los pacientes al riesgo de toxicidad muscular por el uso de simvastatina. Otros estudios indican que las variantes genéticas en los transportadores de la familia SLC22A se asocian a la variación en la depuración renal y la respuesta a varios fármacos, incluido el antidiabético metformina.

TRANSPORTADORES QUE INTERVIENEN EN LA FARMACOCINÉTICA

Los transportadores farmacológicos tienen una función preponderante en la farmacocinética (figura 5-1 y cuadro 5-4). Los transportadores en el hígado y los riñones son muy importantes para la eliminación de fármacos de la sangre y, por tanto, para su metabolismo y excreción.

Cuadro 5-4

Transportadores ABC que participan en la absorción, distribución y excreción de fármacos.

CLASE DE FÁRMACO	OTROS
MDR1 (ABCB1)	**Características:** compuestos neutrales o catiónicos voluminosos (muchos xenobióticos) Etopósido, doxorrubicina, vincristina; diltiazem, verapamilo; indinavir, ritonavir, eritromicina, cetoconazol; testosterona, progesterona; ciclosporina, tacrolimús; digoxina, quinidina, fexofenadina, loperamida.
MRP1 (ABCC1)	**Características:** anfifilos con carga negativa Vincristina (con GSH), metotrexato; conjugado GSH de LTC_4, ácido etacrínico; glucurónido de estradiol, bilirrubina; 3-sulfato de estrona; saquinavir; grepafloxacina; folato, GSH, GS-SG.
MRP2 (ABCC2)	**Características:** anfifilos de carga negativa Metotrexato, vincristina; conjugados GDH de LTC_4, ácido etacrínico; glucurónidos de estradiol, bilirrubina; sulfato de taurocolato; estatinas, antagonistas de los receptores AngII, temocaprilato; indinavir, ritonavir; GSH, GS-SG.
MRP3 (ABCC3)	**Características:** anfifilos de carga negativa Etopósido, metotrexato; conjugados GDH de LTC_4, PGJ_2; glucurónidos de estradiol, etopósido, morfina, acetaminofeno, himecromona, harmol; conjugados sulfato de sales biliares; glucocolato, taurocolato; folato; ácido folínico.
MRP4 (ABCC4)	**Características:** análogos de nucleótido 6-mercaptopurina, metotrexato; glucurónido de estradiol; sulfato de dehidroepiandrosterona; AMP/GMP cíclico; furosemida, triclorometiazida; adefovir, tenofovir; cefazolina, ceftizoxima; folato, ácido folínico, taurocolato (con GSH).
MRP5 (ABCC5)	**Características:** análogos de nucleótidos 6-mercaptopurina; AMP/GMP cíclico; adefovir.
MRP6 (ABCC6)	Doxorrubicina,* etopósido;* conjugado GSH de LTC_4; BQ-123 (péptido cíclico).
BCRP (MXR) (ABCG2)	Metotrexato, mitoxantrona, camptotecinas, SN-38, topotecán, imatinib; glucurónidos de 4-metilumbeliferona, estradiol; conjugados sulfato de dehidroepiandrosterona, estrona; nitrofurantoína, fluoroquinolonas; pitavastatina, rosuvastatina; colesterol, estradiol, dantroleno, prazosina, sulfasalazina.
MDR3 (ABCB4)	**Características:** fosfolípidos.
BSEP (ABCB11)	**Características:** sales biliares.
ABCG5, G8	**Características:** esteroles vegetales.

**Indica sustratos y fármacos citotóxicos con mayor resistencia (la citotoxicidad con incremento de la resistencia casi siempre se debe a la acumulación del fármaco). Aunque MDR3 (ABCB4), BSEP (ABCB11), ABCG5 y ABCG8 no participan de manera directa en la disposición de fármacos, su inhibición tiene efectos secundarios desfavorables.*

TRANSPORTADORES HEPÁTICOS

La captación hepática de aniones orgánicos (p. ej., fármacos, leucotrienos y bilirrubina), cationes y sales biliares está mediada por los transportadores tipo SLC en la membrana basolateral (sinusoidal) de los hepatocitos: OATP (SLCO) y OAT (SLC22), OCT (SLC22) y NTCP (SLC10A1), respectivamente. Estos transportadores median la captación por mecanismos facilitados o activos secundarios.

Los transportadores ABC como MRP2, MDR1, BCRP, BSEP y MDR2 en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos median la salida (excreción) de fármacos y sus metabolitos, sales biliares y fosfolípidos contra un marcado gradiente de concentración del hígado a la bilis. El transporte activo secundario está impulsado por la hidrólisis de ATP.

El transporte vectorial de los fármacos de la sangre circulante a la bilis mediante un transportador de captación (familia OATP) y un transportador de salida (MRP2) es importante para determinar la exposición farmacológica en la sangre circulante y el hígado. Además, hay muchos otros transportadores de captación y salida en el hígado (figuras 5-7 y 5-8).

Los siguientes ejemplos ilustran la importancia del transporte vectorial para determinar la exposición farmacológica en la sangre circulante y el hígado, y la función de los transportadores en las interacciones farmacológicas.

INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA. Las estatinas son fármacos que reducen el colesterol y producen inhibición reversible de la HMG-CoA reductasa, que cataliza un paso que disminuye la velocidad en la biosíntesis de colesterol (capítulo 31). La mayor parte de las estatinas en la forma ácida es sustrato de los transportadores de captación, por lo que son captadas de manera eficiente en el hígado e ingresan a la circulación enterohepática (figuras 5-5 y 5-8). En este proceso, los transportadores de captación hepática, como OATP1B1, y los transportadores de salida, como MRP2, actúan de manera conjunta para producir transporte transcelular vectorial de sustratos dobles en el hígado. La eficaz captación hepática de primer paso de estas estatinas mediante OATP1B1 les ayuda a ejercer su efecto farmacológico y también reduce al mínimo la distribución sistémica del fármaco, lo que disminuye también los efectos secundarios en el músculo liso. Estudios recientes indican que el polimorfismo genético de OATP1B1 también afecta la función de este transportador.

GEMFIBROZILO. El fármaco reductor de colesterol gemfibrozilo, un activador de PPARa, puede intensificar la toxicidad (miopatía) de varias estatinas por un mecanismo que afecta al transporte. El gemfibrozilo inhibe la captación de las formas hidroxi activas de las estatinas en los hepatocitos mediante OATP1B1, lo que aumenta la concentración plasmática de la estatina.

IRINOTECÁN (CPT-11). El clorhidrato de irinotecán (CPT-11) es un potente antineoplásico, pero los efectos tóxicos gastrointestinales tardíos, como la diarrea intensa, dificultan el uso seguro de CPT-11. Después de la administración intravenosa, el CPT-11 se convierte en SN-38, un metabolito activo, por efecto de la carboxiesterasa. A continuación, SN-38 se conjuga con ácido glucurónico en el hígado. Después, MRP2 excreta SN-38 y su glucurónido a la bilis. La inhibición de la excreción biliar de SN-38 y su glucurónido mediada por MRP2 cuando se administra en forma simultánea probenecid reduce la diarrea causada por el fármaco, al menos en ratas. Para obtener más detalles, véanse las figuras 6-5 y 6-6, así como la figura 6-7 en la 12a. edición del texto original.

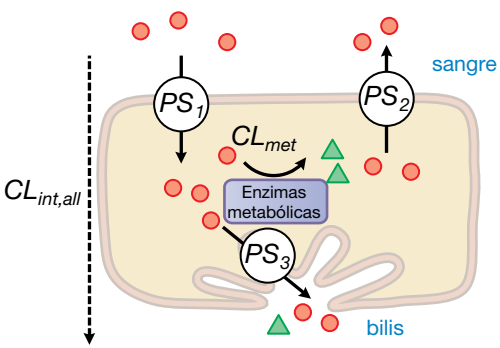


Figura 5-7 *Captación hepática, reflujo a la sangre, metabolismo y salida a la bilis.* Los *círculos rojos* representan los fármacos originales; los *triángulos verdes* representan los metabolitos farmacológicos. PS, producto de permeabilidad superficie; CL_{met}, depuración metabólica; CL_{int}, depuración intrínseca.

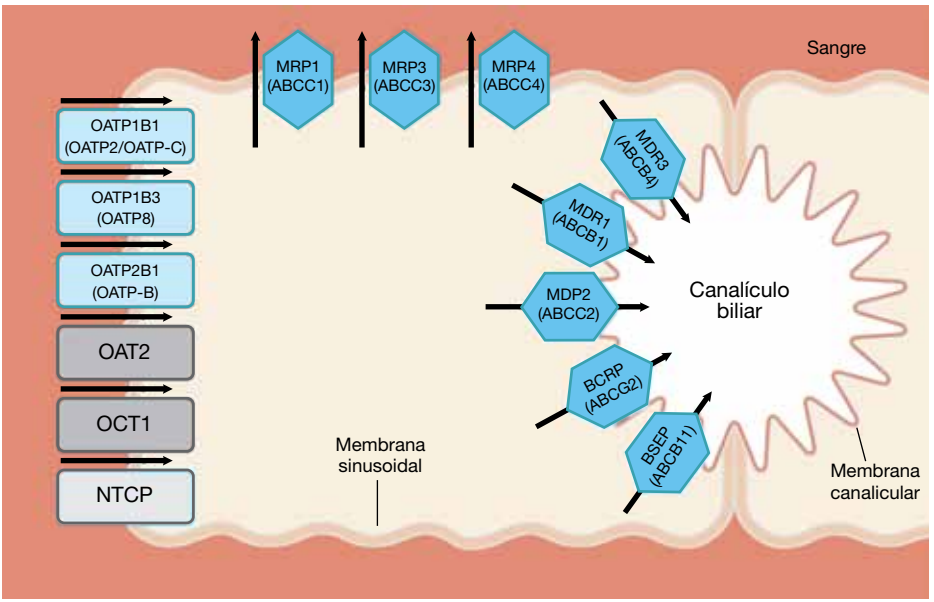


Figura 5-8 *Transportadores en el hepatocito que participan en la captación y el flujo de los fármacos a través de la membrana sinusoidal y la salida de los fármacos hacia la bilis a través de la membrana canalicular.* Véase el texto para comentarios más amplios de los transportadores que se muestran.

BOSENTÁN. El bosentán es un antagonista de la endotelina que se administra para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Es captado en el hígado por OATP1B1 y OATP1B3 y luego se metaboliza por la acción de CYP2C9 y CYP3A4. La captación hepática mediada por el transportador puede ser determinante para la eliminación de bosentán, y la inhibición de la captación hepática por la acción de la ciclosporina A, rifampicina y sildenafilo modifica su farmacocinética.

El texto original contiene más ejemplos de la contribución del transporte vectorial y su variabilidad genética al uso clínico del fármaco.

TRANSPORTADORES RENALES

TRANSPORTE DE CATIONES ORGÁNICOS

En el túbulo proximal se secretan cationes orgánicos con estructuras diferentes. Una función primaria de la secreción de cationes orgánicos es liberar al cuerpo de los xenobióticos, incluidos muchos fármacos con cargas positivas y sus metabolitos (p. ej., cimetidina, ranitidina, metformina, procainamida y *N*-acetilprocainamida), así como toxinas ambientales (p. ej., nicotina). Los cationes orgánicos que se secretan por vía renal pueden ser hidrófobos o hidrófilos. Los fármacos que son cationes orgánicos hidrófilos casi siempre tienen peso molecular <400 Da; la figura 5-9 muestra un modelo actual de su secreción en el túbulo proximal de la nefrona e incluye a los transportadores descritos a continuación.

Para el flujo transepitelial de un compuesto (p. ej., secreción), éste debe cruzar dos membranas, una después de la otra, la membrana basolateral que da hacia la sangre y la membrana apical que da hacia la luz tubular. Los cationes orgánicos parecen cruzar la membrana basolateral en el túbulo proximal humano gracias a dos transportadores diferentes de la familia SLC 22 (SLC22): OCT2 (*SLC22A2*) y OCT3 (*SLC22A3*). Los cationes orgánicos se transportan a través de esta membrana en favor de un gradiente electroquímico.

El transporte de cationes orgánicos de la célula a la luz tubular, a través de la membrana apical, ocurre por un intercambio catión orgánico-protón electroneutro. El descubrimiento reciente de una nueva familia de transportadores, SLC47A, la familia MATE (*multidrug and toxin extrusion*, extrusión de múltiples fármacos y toxinas), permitió identificar las moléculas implicadas en el mecanismo de antiportador de protón electroneutro-catión orgánico descrito antes. Los transportadores de la familia MATE, asignados a la membrana apical del túbulo proximal, parecen tener una función muy importante en el desplazamiento de cationes orgánicos hidrófilos de la célula tubular a la luz. Además, los *transportadores catiónicos orgánicos nuevos* (OCTN, *novel organic cation transporters*), situados en

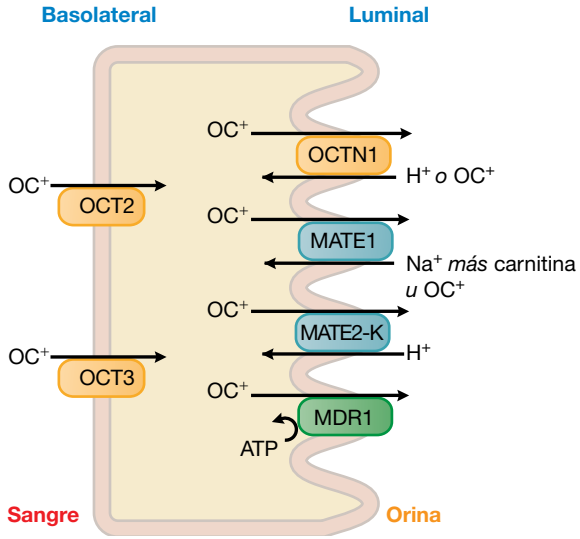


Figura 5-9 *Transportadores secretores de cationes orgánicos en el túbulo proximal.* OC^+, catión orgánico. Véase el texto para obtener los detalles de los transportadores mostrados.

la membrana apical, parecen contribuir al flujo de cationes orgánicos a través del túbulo proximal. En los seres humanos, este grupo incluye a OCTN1 (*SLC22A4*) y OCTN2 (*SLC22A5*). Estos transportadores bifuncionales no sólo participan en la secreción de cationes orgánicos, sino también en la reabsorción de carnitina. En el modo de recaptación, los transportadores funcionan como cotransportadores de Na^+ y dependen del gradiente de Na^+ que favorece la entrada creado por la Na^+, K^+-ATP-asa para llevar la carnitina de la luz tubular a la célula. En el modo secretor, los transportadores parecen funcionar como intercambiadores de protones-cationes orgánicos. Es decir, los protones se desplazan de la luz tubular al interior celular a cambio de los cationes orgánicos, que se desplazan del citosol a la luz tubular. El gradiente protónico entrante (de la luz tubular al citosol) se mantiene por medio de los transportadores de la familia SLC9, que son intercambiadores de Na^+/H^+- (NHE, cotransportadores bidireccionales). De los dos pasos comprendidos en el transporte secretor, el transporte a través de la membrana luminal parece reducir la velocidad.

OCT2 (*SLC22A2*). Los ortólogos de OCT2 del ser humano, el ratón y la rata se expresan en abundancia en los riñones humanos y, en cierta medida, en el tejido neuronal, como el plexo coroideo. En los riñones, OCT2 se localiza en el túbulo proximal, en los túbulos distales y los colectores. En el túbulo proximal, OCT2 se limita a la membrana basolateral. El transporte mediado por OCT2 del modelo de cationes orgánicos MPP^+ y TEA es electrógeno, y tanto OCT2 como OCT1 pueden mantener el intercambio de catión orgánico-catión orgánico. Por lo regular, OCT2 acepta una amplia variedad de cationes orgánicos monovalentes con peso molecular < 400 Da. OCT2 también se encuentra en los tejidos neuronales, pero los neurotransmisores tipo monoaminas tienen baja afinidad por OCT2.

OCT3 (*SLC22A3*). OCT3 se localiza en tándem con OCT1 y OCT2 en el cromosoma 6. Los estudios de la distribución en los tejidos sugieren que el OCT3 humano se expresa en el hígado, los riñones, el intestino y la placenta, aunque parece expresarse en cantidades mucho menores que OCT2 en los riñones. Al igual que OCT1 y OCT2, OCT3 parece sostener el transporte de cationes orgánicos sensible al potencial electrógeno. Es probable que OCT3 tenga sólo una función limitada en la eliminación renal de fármacos.

OCTN1 (*SLC22A4*). Parece que OCTN1 actúa como intercambiador de catión orgánico-protón. La entrada mediada por OCTN1 de cationes orgánicos modelo se intensifica en el pH alcalino, en tanto que la salida se incrementa por un gradiente protónico que favorece la entrada. OCTN1 contiene un motivo de secuencia para unión con nucleótido y el transporte de sus sustratos parece estimularse con el ATP celular. OCTN1 también puede funcionar como intercambiador de un catión orgánico por otro. OCTN1 funciona como transportador bidireccional dependiente de pH y de ATP en la membrana apical de las células epiteliales tubulares renales.

OCTN2 (*SLC22A5*). OCTN2 es un transportador bifuncional; actúa como transportador de carnitina dependiente de Na^+ y como transportador de catión orgánico independiente de Na^+. El transporte de cationes orgánicos mediante OCTN2 es sensible al pH, lo que sugiere que OCTN2 puede actuar como intercambiador de cationes orgánicos. El transporte de *L*-carnitina mediante OCTN2 es un proceso electrógeno dependiente de Na^+, y las mutaciones en OCTN2 parecen ser la causa de la deficiencia sistémica primaria de carnitina.

MATE1 Y MATE2-K (*SLC47A1 Y SLC47A2*). Los integrantes de la familia de extrusión de múltiples fármacos y toxinas MATE1 y MATE2-K interactúan con distintos cationes orgánicos hidrófilos, como el antidiabético metformina, el antagonista H_2 cimetidina y el antineoplásico topotecán. Además de los compuestos catiónicos, los transportadores también reconocen algunos aniones, como los antivirales aciclovir y ganciclovir. Los zwitterions cefalexina y cefradina son sustratos específicos de MATE1. El herbicida paraquat, un compuesto de amonio bicuaternario, nefrotóxico para los seres humanos, es un sustrato potente de MATE1. MATE1 y MATE2-K se localizaron en la membrana apical del túbulo proximal. MATE1 también se expresa en la membrana canalicular del hepatocito, pero no MATE2-K. Estos transportadores parecen ser los antiportadores de catión orgánico-protón buscados durante mucho tiempo y que se encuentran en la membrana apical del túbulo proximal; es decir, un gradiente protónico en sentido opuesto puede impulsar el movimiento de los cationes orgánicos gracias a MATE1 o MATE2-K. Aunque los antibióticos levofloxacina y ciprofloxacina son inhibidores potentes, no experimentan traslocación ni por MATE1 ni por MATE2-K.

Polimorfismos de OCT. OCT1 tiene la mayor cantidad de polimorfismos de aminoácidos, seguido de OCT2 y OCT3. Estudios recientes sugieren que las variantes genéticas de OCT1 y OCT2 se relacionan con alteraciones en la eliminación renal y la respuesta al antidiabético metformina.

TRANSPORTE DE ANIONES ORGÁNICOS. Al parecer, la principal función de la secreción de aniones orgánicos es eliminar xenobióticos del organismo, incluyendo muchos fármacos que son ácidos débiles (p. ej., pravastatina, captoprilo, p-aminohipurato [PAH], penicilinas) y toxinas (como ocratoxina). Los transportadores de aniones orgánicos desplazan aniones hidrófobos e hidrófilos, pero también interactúan con cationes y compuestos neutros. La figura 5-10 muestra un modelo actual del flujo transepitelial de los aniones orgánicos en el túbulo proximal.

OAT1 (*SLC22A6*). Las isoformas de mamíferos de OAT1 se expresan sobre todo en los riñones, con cierta expresión en el encéfalo y el músculo estriado. Por lo general, OAT1 transporta aniones orgánicos de peso molecular bajo, que pueden ser endógenos (p. ej., PGE_2 y urato) o fármacos y toxinas ingeridos.

OAT2 (*SLC22A7*). OAT2 se encuentra en los riñones y el hígado. En los riñones, el transportador se localiza en la membrana basolateral del túbulo proximal y parece actuar como transportador de nucleótidos, en particular nucleótidos de guanina como GMP cíclico.

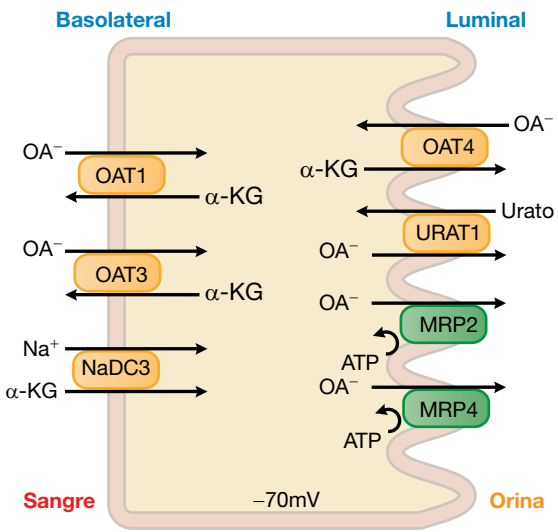


Figura 5-10 *Transportadores secretores de aniones orgánicos en el túbulo proximal.* Dos transportadores primarios en la membrana basolateral median el flujo de aniones orgánicos del líquido intersticial a la célula tubular: OAT1 (*SLC22A6*) y OAT3 (*SLC22A8*). Los aniones orgánicos hidrófilos se transportan a través de la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico a cambio de cetoglutarato α intracelular, que se desplaza en favor de su gradiente de concentración del citosol a la sangre. El gradiente que favorece la salida del cetoglutarato α se mantiene, al menos en parte, mediante un transportador de captación de Na^+-dicarboxilato basolateral (NaDC3). El gradiente de Na^+ que impulsa NaDC3 se mantiene mediante la Na^+, K^+-ATP-asa. OA, anión orgánico; α-KG, cetoglutarato α.

OAT3 (*SLC22A8*). OAT3 transporta una amplia variedad de aniones orgánicos, incluidos compuestos modelo, PAH y sulfato de estrona, así como muchos fármacos (p. ej., pravastatina, cimetidina, 6-mercaptopurina y metotrexato).

OAT4 (*SLC22A9*). En los seres humanos, OAT4 se expresa en la placenta y los riñones (en la membrana luminal del túbulo proximal). El transporte de aniones orgánicos mediante OAT4 puede estimularse con transgradientes de cetoglutarato α, lo que indica que OAT4 puede participar en la reabsorción de aniones orgánicos de la luz tubular a la célula.

OTROS TRANSPORTADORES DE ANIONES. URAT1 (*SLC22A12*) es un transportador específico de los riñones confinado a la membrana apical del túbulo proximal. URAT1 es el encargado principal de la reabsorción de urato y media el transporte de urato electroneutro que puede transestimularse por los gradientes de Cl^-. NPT1 (*SLC17A1*) se expresa en la membrana luminal del túbulo proximal y en el encéfalo. NPT1 transporta PAH, probenecid y penicilina G. Parece que es parte del sistema implicado en la salida de aniones orgánicos de la célula tubular a la luz.

Se considera que MRP2 (*ABCC2*) es el principal transportador para la salida de muchos conjugados farmacológicos, como los conjugados con glutatión, a través de la membrana canalicular del hepatocito. Sin embargo, MRP2 también se encuentra en la membrana apical del túbulo proximal, donde se cree que participa en la salida de aniones orgánicos hacia la luz tubular. En general, MRP2 transporta compuestos más grandes y voluminosos que la mayor parte de los transportadores de aniones orgánicos de la familia SLC22. MRP4 (*ABCC4*), situado en la membrana apical del túbulo proximal, transporta una amplia variedad de aniones conjugados, incluidos los conjugados glucurónido y glutatión. Parece que MRP4 interactúa con fármacos, como metotrexato, análogos cíclicos de nucleótidos y antivirales análogos de nucleósidos.

POLIMORFISMOS DE OAT. Se han identificado polimorfismos de OAT1 y OAT3 en poblaciones humanas de orígenes étnicos diversos.

TRANSPORTADORES Y FARMACODINÁMICA: ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENCÉFALO

Los neurotransmisores almacenados en vesículas en las neuronas presinápticas se liberan en la sinapsis por fusión de las vesículas con la membrana plasmática y, con excepción de la acetilcolina, son recaptados de nuevo por las neuronas presinápticas o las células postsinápticas (capítulo 8). Los transportadores que participan en la recaptación de neurotransmisores y la regulación de sus concentraciones en la hendidura sináptica pertenecen a dos superfamilias importantes, SLC1 y SLC6. Varios transportadores de las dos familias participan en la recaptación de ácido γ-aminobutírico (GABA), glutamato y de neurotransmisores tipo monoaminas, como norepinefrina (NE), serotonina (5HT) y dopamina (DA). Estos transportadores pueden servir de blanco farmacológico de psicofármacos. Los miembros de la familia SLC6 localizados en el encéfalo y que participan en la recaptación de neurotransmisores hacia las neuronas presinápticas incluyen el transportador de norepinefrina (NET, *SLC6A2*), el transportador de dopamina (DAT, *SLC6A3*), el transportador de serotonina (SERT, *SLC6A4*) y varios transportadores de recaptación de GABA (GAT1, GAT2 y GAT3).

Los miembros de la familia SLC6 dependen del gradiente de Na^+ a fin de transportar activamente sus sustratos al interior de las células. También se necesita Cl^-, aunque en grado variable según el miembro de la familia. Mediante el mecanismo de recaptación, los transportadores de neurotransmisores de la familia SLC6A regulan la concentración y permanencia de neurotransmisores en la hendidura sináptica; el grado de recaptación del transmisor influye después en el depósito vesicular de transmisores. Muchos de estos transportadores se encuentran en otros tejidos (p. ej., riñones y plaquetas) y pueden tener otras funciones. Además, los transportadores pueden actuar en la dirección inversa. Es decir, los transportadores pueden exportar neurotransmisores en forma independiente de Na^+.

***SLC6A1* (GAT1), *SLC6A11* (GAT3) Y *SLC6A13* (GAT2).** GAT1 es el transportador de GABA más importante del encéfalo, se expresa en las neuronas GABAérgicas y se encuentra sobre todo en las neuronas presinápticas. GAT1 se encuentra en abundancia en la neocorteza, cerebelo, ganglios basales, tronco del encéfalo, médula espinal, retina y bulbo olfatorio. El GAT3 sólo existe en el encéfalo, en su mayor parte en las células gliales. El GAT2 se encuentra en tejidos periféricos, como riñón e hígado, y en el plexo coroideo y las meninges dentro del sistema nervioso central. En términos fisiológicos, parece que GAT1 se encarga de regular la interacción de GABA en los receptores. La presencia de GAT2 en el plexo coroideo y su ausencia en neuronas presinápticas sugiere que este transportador puede desempeñar una función primordial en la conservación de la homeostasis del GABA en el líquido cefalorraquídeo. El GAT1 es el blanco del antiepiléptico *tiagabina*, que probablemente actúa incrementando las concentraciones de GABA en la hendidura sináptica de las neuronas GABAérgicas al inhibir su recaptación. El GAT3 es el blanco para derivados del ácido nipecótico que son anticonvulsivos.

***SLC6A2* (NET).** Este NET se expresa en tejidos nerviosos centrales y periféricos y en células cromafines suprarrenales. En el encéfalo, NET se localiza en forma concurrente con marcadores neuronales, lo que coincide con una participación en la recaptación de neurotransmisores tipo monoaminas. Este transportador participa en la recaptación de norepinefrina y dopamina dependiente de Na^+. NET restringe el tiempo que permanece la norepinefrina en la sinapsis y termina sus acciones recaptándola para su subsecuente empaque vesicular. El NET es un blanco farmacológico del antidepresivo desipramina, de otros antidepresivos tricíclicos y de la cocaína. La intolerancia ortostática, un trastorno familiar poco frecuente que se caracteriza por una respuesta anormal de la presión arterial y la frecuencia cardiaca a los cambios posturales, se ha relacionado con una mutación en los transportadores de norepinefrina (NET).

***SLC6A3* (DAT).** El DAT se localiza principalmente en el encéfalo en neuronas dopaminérgicas. La principal función del DAT es la recaptación de dopamina, terminando así sus acciones. Aunque se encuentra en las neuronas presinápticas, en la unión neurosináptica, DAT también es abundante en otras partes de las neuronas alejadas de la hendidura sináptica, lo que sugiere que DAT podría participar en la eliminación del exceso de dopamina en la proximidad de las neuronas. En términos fisiológicos, el DAT participa en las diversas funciones que se atribuyen al sistema dopaminérgico, como el estado de ánimo, el comportamiento, la recompensa y la cognición. Los fármacos que interactúan con el DAT incluyen cocaína y sus análogos, anfetaminas y la neurotoxina *MPTP*.

***SLC6A4* (SERT).** Este transportador es muy importante en la recaptación y depuración de serotonina en el encéfalo. Igual que los otros integrantes de la familia SLC6A, el SERT transporta sus sustratos por un mecanismo acoplado al Na^+, depende del Cl^- y tal vez del transporte concurrente de K^+. Los sustratos del SERT incluyen serotonina (5-HT), varios derivados de la triptamina y neurotoxinas como 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) y fenfluramina. El SERT es el blanco específico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina y paroxetina) y uno de los varios blancos de los antidepresivos tricíclicos (p. ej., *amitriptilina*). Las variantes genéticas del SERT se han relacionado con varios trastornos neurológicos y de la conducta. Se desconoce el mecanismo preciso por el que la reducción de la actividad de SERT, ocasionada por una variante genética o un antidepresivo, afecta el comportamiento, inclusive la depresión.

BARRERAS HEMATOENCEFÁLICA Y HEMATORRAQUÍDEA

Los fármacos que actúan en el SNC deben cruzar la barrera hematoencefálica o la barrera hematorraquídea, que están formadas por células endoteliales de los capilares cerebrales o células epiteliales del plexo coroideo, respectivamente. Éstas no son barreras anatómicas estáticas, sino barreras dinámicas en las que los transportadores de salida tienen una función muy importante. La glucoproteína P expulsa sus sustratos farmacológicos en la membrana luminal de las células endoteliales de los capilares cerebrales hacia la sangre, lo que restringe la penetración al encéfalo. Por tanto, la identificación de la glucoproteína P como sustrato es una desventaja sustancial para los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades del SNC. Se están identificando en la barrera hematoencefálica y en la barrera hematorraquídea otros transportadores participantes en la salida de aniones orgánicos del SNC e incluyen miembros de las familias OATP1A4, OATP1A5 y OAT3. Median la captación de compuestos orgánicos, como los antibióticos lactámicos β, estatinas, *p*-aminohipurato, antagonistas de los receptores H_2 y ácidos biliares en la membrana plasmática que da al encéfalo y LCR. El conocimiento más completo de los transportadores de entrada y salida en las barreras permitirá el suministro más eficaz de fármacos al encéfalo, al tiempo que se evitan los efectos secundarios indeseables en el SNC.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman en línea en www.AccessMedicine.com.

capítulo 6

Metabolismo de fármacos

ALGUNOS ASPECTOS DE LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS

Las sustancias que no son propias del organismo, llamadas *xenobióticos,* se metabolizan a través de las mismas vías enzimáticas y sistemas de transporte que se usan en el metabolismo normal de los constituyentes alimenticios. Los fármacos se consideran como xenobióticos y muchos se metabolizan de manera extensa en el cuerpo humano. La capacidad de metabolizar los xenobióticos ha hecho que el desarrollo de medicamentos sea una tarea muy lenta y costosa, lo cual se debe en parte a:

- *Variaciones interindividuales en la capacidad de los seres humanos para metabolizar fármacos.*
- *Interacciones intermedicamentosas.*
- *Activación metabólica de sustancias químicas hasta generar derivados tóxicos y carcinógenos.*
- *Diferencias de especie en la expresión de enzimas que metabolizan fármacos y, como consecuencia, restricción del uso de modelos animales para anticipar efectos en seres humanos.*

Casi todos los xenobióticos deben incorporarse a una o más vías enzimáticas que constituyen la *oxidación de fase 1* y la *conjugación de fase 2*. El metabolismo transforma estas sustancias hidrófobas en derivados más hidrófilos que pueden eliminarse con facilidad del organismo por la orina o la bilis.

Muchos medicamentos son hidrófobos, propiedad que les permite penetrar en las células a través de las bicapas lipídicas y, en ellas, las sustancias interactúan con sus receptores o proteínas "efectoras" (o blanco). La propiedad hidrófoba hace que los fármacos sean difíciles de eliminar, porque en ausencia del metabolismo se acumularían en la grasa y las bicapas de fosfolípidos en las células. Las enzimas que metabolizan xenobióticos transforman los fármacos y otras sustancias de la misma categoría en derivados que son más hidrófilos, que se pueden eliminar con mayor facilidad a través de la excreción desde los compartimientos acuosos de los tejidos.

El metabolismo de fármacos que culmina en su eliminación también interviene de forma decisiva para disminuir la actividad biológica de un producto medicamentoso. Por ejemplo, la *(S)-fenilhidantoína*, anticonvulsivo utilizado para tratar la epilepsia, prácticamente es insoluble en agua. El metabolismo por parte de los citocromos P450 (CYP, *cytochromes P450*) de fase 1, seguido por la acción de las difosfato de uridina glucuronosiltransferasas (UGT, *uridine diphosphate-glucuronosyltranferases*) de fase 2, produce un metabolito fuertemente hidrosoluble que se puede eliminar con facilidad del organismo (figura 6-1). El metabolismo también anula la actividad biológica del fármaco.

Como dato paradójico, las enzimas farmacometabolizadoras mencionadas también convierten a algunas sustancias en metabolitos en extremo reactivos, tóxicos y cancerígenos o *carcinógenos*. Con arreglo a la estructura del sustrato químico, las enzimas que metabolizan xenobióticos generan metabolitos electrófilos que reaccionan con macromoléculas nucleófilas de la célula, DNA, RNA y proteínas. La reacción de dichos electrófilos con DNA en ocasiones culmina en la aparición de cáncer, por mecanismos como la mutación de genes, como los oncogenes o los genes oncosupresores. Dicha posibilidad de actividad carcinógena hace que asuman importancia máxima la "seguridad" o la inocuidad de fármacos con potencial terapéutico, en particular los que se utilizan por tiempo prolongado.

FASES DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS

Las enzimas que metabolizan los xenobióticos se agrupan con base en las funciones que desempeñan: las *reacciones de fase 1* (las cuales incluyen oxidación, reducción o reacciones hidrolíticas) y las *reacciones de fase 2* en que las enzimas catalizan la conjugación del sustrato (el producto de la fase 1), con una segunda molécula (cuadro 6-1). *La oxidación por parte de las enzimas de la fase 1 agrega o "expone" un grupo funcional y así permite a los productos del metabolismo de fase 1 servir como sustratos para las enzimas de conjugación o síntesis de la fase 2*. Muchas de las reacciones de la fase 1 culminan en la inactivación biológica del fármaco, pero las reacciones de fase 2 generan un metabolito con mayor hidrosolubilidad, lo cual facilita su eliminación. En la figura 6-1 se incluye un ejemplo del metabolismo de fases 1 y 2 de la difenilhidantoinato.

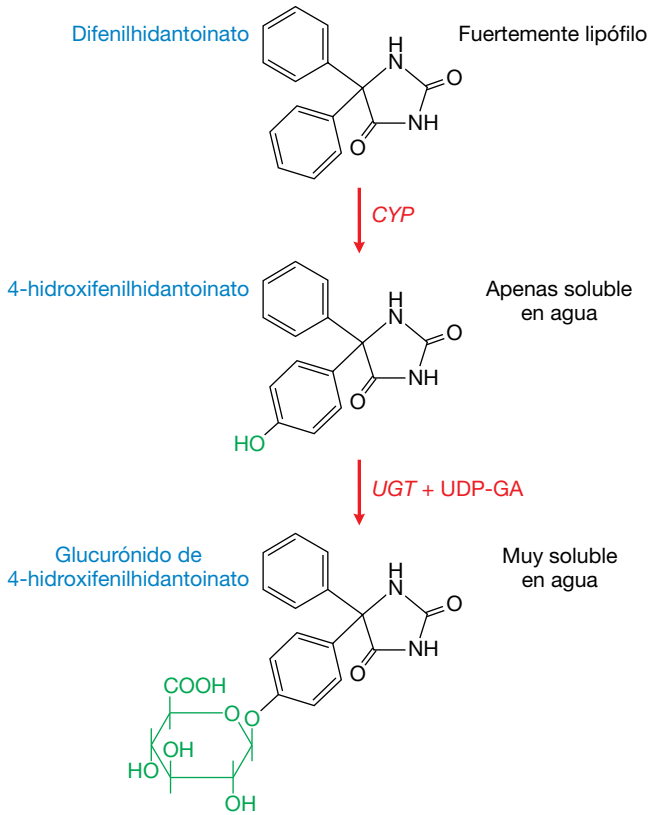


Figura 6-1 *Metabolismo del difenilhidantoinato por el citocromo P450 (CYP) de fase 1 y la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa (UGT) de fase 2.* El CYP facilita la 4-hidroxilación de la difenilhidantoína. El grupo hidroxilo actúa como sustrato de UGT que conjuga una molécula del ácido glucurónico (color verde) y usa como cofactor UDP-ácido glucurónico (UDP-GA). Lo anterior transforma a una molécula muy hidrófoba en otro derivado de mayor tamaño hidrófilo que se elimina por la bilis.

Cuadro 6-1

Enzimas metabolizadoras de xenobióticos.

ENZIMAS	REACCIONES
"Oxigenasas" de fase 1	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	Oxidación de C y O, desalquilación, otras funciones
Monooxigenasas que contienen flavina (FMO)	Oxidación de N, S y P
Epóxido hidrolasas (mEH, sPH)	Hidrólisis de epóxidos
"Transferasas" de fase 2	
Sulfotransferasas (SULT)	Adición de sulfato
UDP-glucuronosiltransferasas (UGT)	Adición de ácido glucurónico
Glutatión-S-transferasas (GST)	Adición de glutatión
N-acetiltransferasas (NAT)	Adición del grupo acetilo
Metiltransferasas (MT)	Adición del grupo metilo
Otras enzimas	
Alcohol deshidrogenasas	Reducción de alcoholes
Aldehído deshidrogenasas	Reducción de aldehídos
NADPH-quinona oxidorreductasa (NQO)	Reducción de quinonas

mEH y sEH son epóxido hidrolasas microsómica y soluble; UDP, difosfato de uridina; NADPH, fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido.

Las *enzimas de fase 1* se ocupan de la introducción de grupos funcionales como –OH, –COOH, –SH, –O– o NH_2. Las *reacciones de oxidación de fase 1* son conducidas por CYP, monooxigenasas que contienen flavina (FMO, *flavin-containing monooxygenases*) y las epóxido hidrolasas (EH, *epoxide hydrolases*).

Los CYP y las FMO comprenden superfamilias de enzimas que contienen múltiples genes. La adición de grupos funcionales casi no incrementa la hidrosolubilidad de los fármacos, pero puede alterar de forma notable sus propiedades biológicas. Las reacciones que llevan a cabo las enzimas de fase 1 casi siempre terminan por inactivar el medicamento. Sin embargo, en algunos casos, el metabolismo (por lo común la hidrólisis de un enlace éster o amídico) culmina en la bioactivación de un fármaco. Reciben el nombre de *profármacos* los productos inactivos que a través del metabolismo terminan siendo medicamentos activos. Por ejemplo, la ciclofosfamida, un antineoplásico, se bioactiva hasta llegar a ser un derivado electrófilo citolítico (capítulo 61); el clofibrato, utilizado para disminuir las concentraciones de triglicéridos, es transformado en la célula de un éster a un metabolito ácido activo.

Las enzimas de la fase 2 facilitan la eliminación de medicamentos y la inactivación de metabolitos electrófilos potencialmente tóxicos generados por oxidación. Las *enzimas de esa fase* comprenden algunas superfamilias de enzimas de conjugación, como las glutatión-S-transferasas (GST, *glutathione-S-transferases*); las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT, *UDP-glucuronosyltransferases*); las sulfotransferasas (SULT, *sulfotransferases*); las *N*-acetiltransferasas (NAT, *N-acetyltransferases*), y las metiltransferasas (MT, *methyltransferases*). Las reacciones de conjugación mencionadas por lo común necesitan del sustrato para contar con oxígeno (grupos hidroxilo o epóxido), nitrógeno o átomos de azufre que actúen como sitios aceptores de la fracción hidrófila, como glutatión, ácido glucurónico, sulfato o un grupo acetilo.

En el caso de las UGT, el ácido glucurónico se transporta al grupo funcional y así se forma un metabolito glucurónido que es más hidrosoluble y que está "destinado" a su excreción por la orina o la bilis. Si el sustrato es un fármaco, tales reacciones suelen transformar el fármaco original en una forma que no puede ligarse a su receptor "preelegido" y, con ello, se atenúa la respuesta biológica al medicamento.

SITIOS DE METABOLISMO DE FÁRMACOS

Las enzimas que metabolizan xenobióticos están presentes en casi todos los tejidos del cuerpo y sus concentraciones máximas se localizan en el tubo digestivo (hígado, intestino delgado y colon). El hígado es la principal "planta de depuración metabólica" de sustancias endógenas (como el colesterol, las hormonas esteroides, los ácidos grasos y las proteínas) y los xenobióticos. El intestino delgado (yeyunoíleon) desempeña una función crucial en el metabolismo de los medicamentos que se administran por vía oral, porque éstos se absorben en aquél y llegan al hígado a través de la sangre de la vena porta. Las enzimas que metabolizan los xenobióticos situados en las células epiteliales del tubo digestivo se encargan de las modificaciones metabólicas iniciales de casi todos los fármacos orales. Después de ingerirse, el medicamento absorbido penetra en la circulación porta para su primer paso por el hígado, donde es objeto de un metabolismo importante. Una fracción del fármaco activo "escapa" al metabolismo en el aparato digestivo y el hígado y penetra en la circulación general; los pasos subsiguientes por dicha glándula intensifican el metabolismo de la sustancia original hasta que ésta es eliminada. Con base en esto, los fármacos poco metabolizados persisten en el organismo por periodos más prolongados (su semivida de eliminación es más larga). Otros órganos que contienen enzimas importantes que metabolizan xenobióticos son los tejidos de la mucosa nasal y los pulmones, los cuales intervienen de manera notable en la biotransformación de medicamentos administrados en forma de aerosoles.

A nivel celular, en el retículo endoplásmico de la célula (figura 6-2) están presentes los CYP de fase 1, las FMO y las EH y algunas enzimas conjugadoras de fase 2, en particular las UGT. Los fármacos, una vez sometidos a oxidación, se conjugan de manera directa a través de las UGT (en el interior del retículo endoplásmico) o mediante las transferasas citosólicas, como GST y SULT. En la siguiente fase se expulsan los metabolitos de la célula, para pasar a la circulación general. Los hepatocitos, que comprenden > 90% de las células en el hígado, se encargan de gran parte del metabolismo de medicamentos y generan sustratos conjugados que podrán transportarse a través de la membrana canalicular de los conductos biliares y de allí a la bilis, el líquido por el cual se eliminan en el intestino (capítulo 5).

REACCIONES DE LA FASE 1

CYP: LA SUPERFAMILIA DEL CITOCROMO P450

Las CYP constituyen una superfamilia de enzimas, todas las cuales contienen una molécula de hem que está unida de forma no covalente a la cadena polipéptídica (figura 6-2). El hierro del hem fija oxígeno en

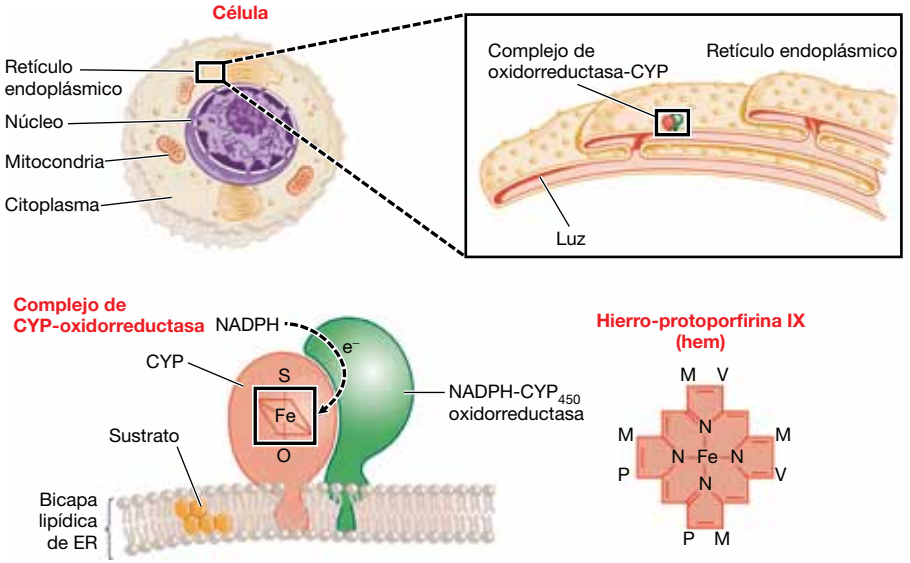


Figura 6-2 *Sitio de localización de CYP en la célula.* La figura indica niveles de detalle microscópicos cada vez mayores, que expanden de forma seriada las áreas dentro de los *cuadritos negros*. Los CYP están dentro de la bicapa fosfolipídica del retículo endoplásmico (ER). Gran parte de la enzima se encuentra en la superficie citosólica del ER. Una segunda enzima, NADPH-citocromo P_{450} oxidorreductasa transfiere electrones a CYP en el que, en presencia de O_2, oxida sustratos xenobióticos, de los cuales muchos son hidrófobos y disueltos en ER. Una sola especie de NADPH-CYP oxidorreductasa transfiere electrones a todas las isoformas de CYP en ER. Cada CYP contiene una molécula de hierro-protoporfirina IX que actúa para unir y activar O_2. Los sustitutivos en el anillo porfirínico son los grupos metilo (M), propionilo (P) y vinilo (V).

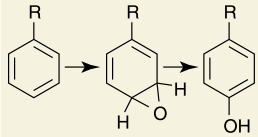
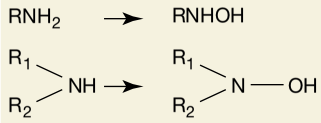
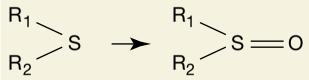
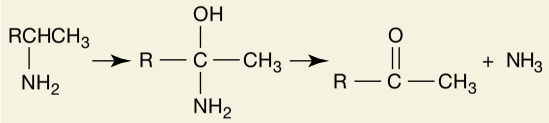
el sitio activo de CYP, donde se realiza la oxidación de los sustratos. El H^+ es aportado por la enzima NADPH-citocromo P450 oxidorreductasa y su cofactor NADPH. El metabolismo de un sustrato por parte de los CYP consume una molécula de O_2 y genera un sustrato oxidado y una molécula de agua. Con arreglo a la naturaleza del sustrato, la reacción "no es acoplada" y consume más oxígeno que el sustrato metabolizado, y produce lo que recibe el nombre de oxígeno activado u O_2^-. El O_2^- suele transformarse en agua gracias a la enzima superóxido dismutasa. El incremento de O_2^-, *radicales de oxígeno reactivo* (ROS, *reactive oxygen species*), origina la "agresión oxidativa" que es nociva para las células y que constituye el punto de partida de ciertas enfermedades.

Algunas de las reacciones diversas que llevan a cabo los CYP de mamíferos son *N*-desalquilación, *O*-desalquilación, hidroxilación aromática, *N*-oxidación, *S*-oxidación, desaminación y deshalogenación (cuadro 6-2). Los CYP intervienen en el metabolismo de sustancias de la alimentación y xenobióticos, en la síntesis de compuestos endógenos (p. ej., esteroides; moléculas señalizadoras derivadas de ácidos grasos, como los ácidos epoxieicosatrienoicos) y en la producción de ácidos biliares a partir del colesterol. A diferencia de los CYP farmacometabolizadores, los CYP que catalizan esteroides y la síntesis de ácidos biliares poseen preferencias muy específicas con respecto a su sustrato. Por ejemplo, el CYP que produce estrógeno a partir de testosterona, CYP19 o aromatasa, metaboliza únicamente testosterona o androstenediona y no lo hace en el caso de los xenobióticos. Se han obtenido inhibidores específicos de la aromatasa, como el *anastrozol*, para su uso en el tratamiento de tumores estrogenodependientes (capítulos 40 y 60 a 63). Los CYP que intervienen en la producción de ácidos biliares muestran exigencias estrictas por sustrato y no participan en el metabolismo de xenobióticos o fármacos.

Los CYP que se ocupan del metabolismo de xenobióticos pueden biotranformar diversas sustancias estructuralmente; tal situación se explica por las múltiples formas de CYP, la capacidad de un solo CYP de metabolizar muchas sustancias diversas en cuanto a su estructura, el "traslape" notable de especificidad de sustratos entre los CYP y la capacidad de estos últimos para metabolizar un solo compuesto en diferentes posiciones en la molécula. Por todo lo expresado, los CYP muestran multifuncionalidad en su capacidad para unirse y metabolizar múltiples sustratos (cuadro 6-2). Tal propiedad se hace en detrimento de las velocidades de recambio metabólico; los CYP metabolizan los sustratos en una fracción del tiempo que necesitan las enzimas más típicas que participan en el metabolismo intermediario y en la transferencia de

Cuadro 6-2

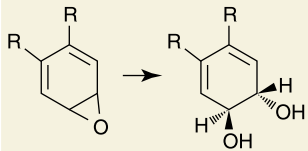
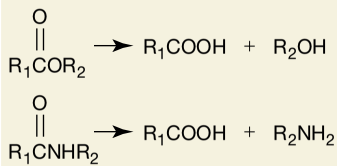
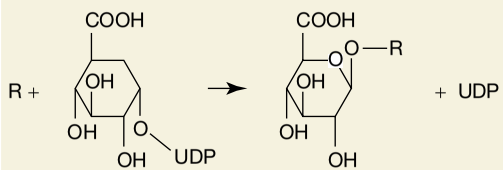
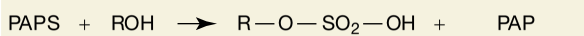
Reacciones principales que intervienen en el metabolismo de fármacos.

REACCIÓN		EJEMPLOS
I. Reacciones oxidativas		
N-Desalquilación	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	Imipramina, diazepam codeína, eritromicina, morfina, tamoxifeno, teofilina, cafeína.
O-Desalquilación	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$	Codeína, indometacina, dextrometorfano.
Hidroxilación alifática	$RCH_2CH_3 \rightarrow RCHOHCH_3$	Tolbutamida, ibuprofeno, fenobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam.
Hidroxilación aromática		Difenilhidantoinato, fenobarbital, propranolol, etinilestradiol, anfetamina, warfarina.
N-Oxidación		Clorofeniramina, dapsona, meperidina.
S-Oxidación		Cimetidina, cloropromazina, tioridazina, omeprazol.
Desaminación		Diazepam, anfetamina.

(*continúa*)

Cuadro 6-2

Reacciones principales que intervienen en el metabolismo de fármacos (*continuación*).

	REACCIÓN	EJEMPLOS
II. Reacciones de hidrólisis		Carbamazepina (figura 6-4).
		Procaína, ácido acetilsalicílico, clofibrato, meperidina, enalaprilo, cocaína. Lidocaína, procainamida, indometacina.
III. Reacciones de conjugación		
Glucuronidación		Paracetamol, morfina, oxazepam, lorazepam.
Sulfatación		Paracetamol, esteroides, metildopa.
Acetilación		Sulfonamidas, isoniazida, dapsona, clonazepam.
Metilación	RO-, RS-, RN- + AdoMet → RO-CH_3 + AdoHomCys	L-Dopa, metildopa, mercaptopurina, captoprilo.
Glutationilación	GSH + R →R-GSH	Adriamicina, fosfomicina, busulfán.

PAPS, 5´fosfosulfato de 3´-fosfoadenosina; PAP 5´-fosfato de 3´-fosfoadenosina

electrones en la mitocondria. Como consecuencia, en general, los fármacos tienen semividas en límites de 2 a 30 h, en tanto que los compuestos endógenos tienen semividas de segundos o minutos (como la dopamina y la insulina).

El traslape extenso (compartición) de especificidades por sustratos, que se observa en el caso de los CYP, constituye una de las razones fundamentales para el predominio de las interacciones medicamentosas. Cuando un solo CYP metaboliza a dos fármacos que se administran de modo simultáneo, éstos establecen competencia por unirse al sitio activo de la enzima; ello puede originar inhibición del metabolismo de uno de ellos o de ambos y, como consecuencia, se incrementan las concentraciones plasmáticas de los mismos. Si los fármacos tienen un índice terapéutico "estrecho", los mayores niveles séricos pueden desencadenar efectos tóxicos adversos. Las interacciones medicamentosas constituyen una de las causas principales de reacciones adversas a fármacos (ADR, *adverse drug reactions*).

NOMENCLATURA DE LOS CYP. La secuenciación del genoma ha identificado 57 genes supuestamente funcionales y 58 seudogenes en seres humanos. Los genes en cuestión se han agrupado con base en la similaridad de secuencias de aminoácidos, en una superfamilia integrada de familias y subfamilias que tienen una semejanza cada vez mayor en su secuencia. Los CYP se denominan con las siglas CYP como raíz, seguidas de un número que designa la familia, una letra que señala la subfamilia y otro número que indica la forma de CYP. Como ejemplo, *CYP3A4* se interpreta como: familia 3, subfamilia A y número génico 4.

BASTA UNA DOCENA DE CYP PARA EL METABOLISMO DE CASI TODOS LOS FÁRMACOS. Se sabe que en los seres humanos 12 CYP (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 y 3A5) son importantes para el metabolismo de xenobióticos. El hígado contiene la máxima cantidad de CYP que metabolizan xenobióticos y ello asegura que el metabolismo de primer paso de los fármacos sea eficaz. Los CYP también se expresan a todo lo largo del tubo digestivo y, en menores cantidades, en pulmones, riñones e incluso en el SNC. Los CYP más activos para el metabolismo de medicamentos son los de las subfamilias CYP2C, 2D y 3A. El CYP3A4, el cual se expresa de modo más abundante en el hígado, interviene en el metabolismo de más de 50% de los fármacos utilizados en seres humanos (figura 6-3A). Las subfamilias CYP1A, 1B, 2A, 2B y 2E no intervienen de manera importante en el metabolismo de medicamentos terapéuticos, pero catalizan la activación metabólica de muchas protoxinas y procarcinógenos.

CYP E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las diferencias en la rapidez y la magnitud del metabolismo de un fármaco pueden originarse a partir de las interacciones farmacológicas. Muy a menudo ocurre tal interacción cuando dos medicamentos (p. ej., un estatínico y un antibiótico macrólido o un antimicótico) son metabolizados por la misma enzima y afectan el metabolismo mutuo. Por tanto, es importante conocer la identidad del CYP que metabolizan un fármaco particular y procurar no administrarlo junto con otros que metaboliza la misma enzima. Algunos fármacos también inhiben a los CYP, de forma independiente de su función de sustratos para un CYP.

Por ejemplo, el antimicótico cetoconazol, de uso frecuente, es un inhibidor potente de *CYP3A4* y otros CYP y, cuando se administra dicho antimicótico junto con un inhibidor de proteasa viral anti-VIH, aminora la eliminación del inhibidor de la proteasa y hace que aumente su concentración en plasma y con ello surje el riesgo de toxicidad. En el caso de muchos fármacos, la información presente en los datos que aporta el fabricante en el prospecto de envase o información sobre el producto señalan los CYP que metabolizan el medicamento y refieren la posibilidad de interacciones medicamentosas.

Algunos fármacos son inductores de CYP que intensifican su rapidez o tasa metabólica, pero también inducen el metabolismo de los otros medicamentos administrados de manera simultánea (véase más adelante y la figura 6-8).

Por ejemplo, las hormonas esteroideas y los productos botánicos, como el hipérico, incrementan las concentraciones de *CYP3A4* en el hígado, lo cual acrecienta el metabolismo de muchos fármacos orales. Como consecuencia, el hipérico induce el metabolismo hepático de los componentes esteroideos de las píldoras anticonceptivas, de modo que la dosis corriente de ellas se torna ineficaz para evitar embarazos.

Los alimentos (dieta) también influyen en el metabolismo de fármacos.

Algunos componentes del jugo de toronja (como naringina, furanocumarina) son inhibidores potentes de *CYP3A4* y por ello dicho alimento incrementa la biodisponibilidad de algunos fármacos que sirven de sustratos de *CYP3A4*. La terfenadina, un antihistamínico que tuvo gran aceptación, se retiró del mercado porque su metabolismo se inhibía a través de los sustratos de *CYP3A4*, como la eritromicina y el jugo de toronja. En realidad tal antihistamínico era un profármaco que necesitaba la oxidación por parte de *CYP3A4* hasta su metabolito activo y, en grandes dosis, el compuesto original ocasionaba una arritmia que podía ser letal, como la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado. Por ello, como consecuencia de la inhibición de *CYP3A4* por un compuesto administrado de modo simultáneo, las concentraciones plasmáticas del fármaco original podían aumentar de forma peligrosa, lo cual ocasionaba

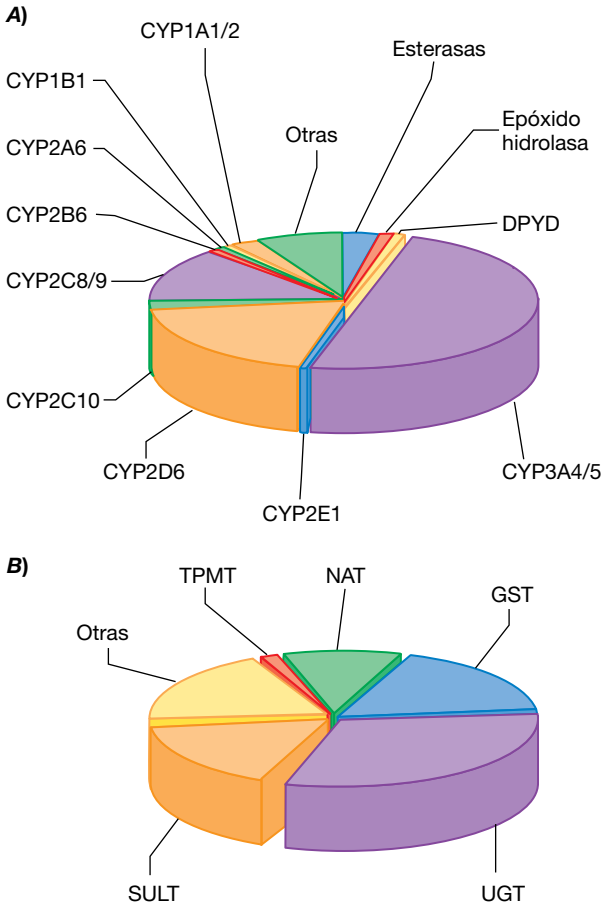


Figura 6-3 *Fracciones de los fármacos usados en clínica en seres humanos que se metabolizan mediante las enzimas mayores de fase 1 y fase 2.* El tamaño relativo de cada sección del círculo representa el porcentaje estimado de medicamentos metabolizados por las enzimas de fase 1 (conjunto ***A***) y fase 2 (conjunto ***B***) con base en estudios publicados. En algunos casos, varias enzimas participan en el metabolismo de un solo fármaco. CYP, citocromo P450; DPYD, dihidropirimidina deshidrogenasa; GST, glutatión-S-transferasa; NAT, *N*-acetiltransferasa; SULT, sulfotransferasa; TPMT, tiopurina *S*-metiltransferasa; UGT, UDP-glucuronosiltransferasa.

taquicardia ventricular en algunas personas; ello fue la causa de que se retirara la terfenadina del comercio. Más adelante se obtuvo el metabolito en la modalidad de medicamento, la fexofenadina, que conserva las propiedades terapéuticas del compuesto original, pero no incluye la fase en que participa *CYP3A4*.

Además, las diferencias interpersonales en el metabolismo de fármacos reciben influencia notable de los polimorfismos hereditarios de los CYP.

Algunos genes de CYP de seres humanos presentan polimorfismos y entre ellos están *CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* y *CYP2D6*. El polimorfismo de *CYP2D6* ha hecho que se retiren del mercado algunos fármacos utilizados por personas (como la debrisoquina y la perhexilina) y se utilicen otros con cautela que sean sustratos identificados de *CYP2D6* (como los antiarrítmicos encainida y flecainida, la desipramina y la nortriptilina [antidepresivos] y la codeína).

ENZIMAS HIDROLÍTICAS

Los epóxidos son electrófilos altamente reactivos que se unen a nucleófilos celulares que aparecen en proteínas, RNA y DNA, lo cual ocasiona toxicidad y transformación celulares. Dos formas de epóxido hidrolasa llevan a cabo la hidrólisis de los epóxidos y, de ellos, los CYP producen muchos. La epóxido hidrolasa (EH, *epoxide hydrolase*) soluble se expresa en el citosol, en tanto que la epóxido hidrolasa microsómica (mEH) se localiza en la membrana

del retículo endoplásmico. Por todo lo señalado, las epóxido hidrolasas participan en la desactivación de metabolitos que pueden ser tóxicos generados por los CYP.

El antiepiléptico *carbamazepina* es un profármaco que se transforma en su derivado farmacológicamente activo, la carbamazepina-10, 11-epóxido debido a la acción de un CYP. Dicho metabolito se hidroliza de modo eficaz hasta la forma de dihidrodiol gracias a la actividad de mEH y con ello el fármaco queda inactivado (figura 6-4). El tranquilizante *valnoctamida* y el anticonvulsivo *ácido valproico* inhiben a mEH y ello origina interacciones medicamentosas importantes desde el punto de vista clínico con la carbamazepina, porque hace que aumente la cantidad del derivado activo.

La superfamilia de carboxilesterasas cataliza la hidrólisis de sustancias que contienen ésteres y amidas. Tales enzimas se hallan en el retículo endoplásmico y el citosol de muchos tipos celulares y participan en la destoxicación o la activación metabólica de diversos medicamentos, productos tóxicos ambientales y carcinógenos. Los carboxilesterasas catalizan también la activación de profármacos hasta generar sus respectivos ácidos libres. Por ejemplo, el irinotecán, profármaco y antineoplásico es un análogo de la camptotecina bioactivado por las carboxilesterasas plasmáticas e intracelulares hasta la forma de SN-38 (figura 6-5), que es un inhibidor poderoso de la topoisomerasa 1.

MONOOXIGENASAS QUE CONTIENEN FLAVINA

Las FMO constituyen otra superfamilia de enzimas de fase 1 que intervienen en el metabolismo de fármacos. De forma similar a lo observado con los CYP, las FMO se expresan en concentraciones grandes en el hígado y están unidas al retículo endoplásmico. Se conocen seis familias de FMO y la más abundante en el hígado es la FMO3. Una deficiencia genética de esta enzima origina el llamado *síndrome de olor de pescado*, porque no se metaboliza el *N*-óxido de trimetilamina (TMAO, *trimethylamine N-oxide*) hasta la forma de trimetilamina (TMA, *trimethylamine*). Se considera que las FMO contribuyen poco al metabolismo de medicamentos y casi siempre generan metabolitos benignos. Ninguno de los receptores para xenobióticos inducen las FMO (véase adelante) y tampoco se les inhibe fácilmente; por ello, a diferencia de lo observado con los CYP, las FMO no intervienen mucho en las interacciones farmacológicas. De hecho, lo anterior se ha demostrado al comparar las vías metabólicas de dos medicamentos utilizados para controlar la motilidad gástrica, que son la itoprida y la cisaprida. La FMO3 metaboliza al primer fármaco, en tanto que el *CYP3A4* lo hace con el segundo; como consecuencia, hay menor posibilidad de que la itoprida intervenga en interacciones medicamentosas en comparación con la cisaprida. El *CYP3A4* participa en dichas interacciones al inducir e inhibir el metabolismo, en tanto que la FMO3 no es inducida ni inhibida por ninguno de los fármacos usados en seres humanos. Las FMO quizá sean importantes en la creación de nuevos medicamentos. Un "fármaco de posible utilidad terapéutica" puede diseñarse al introducir un sitio para la oxidación de FMO, sabiendo de antemano y con precisión, que se obtendrán un metabolismo favorable y propiedades farmacocinéticas adecuadas.

ENZIMAS CONJUGADORAS (REACCIONES DE FASE 2)

Las enzimas conjugadoras de fase 2 de naturaleza sintética catalizan reacciones que terminan de modo normal la actividad biológica de fármacos, aunque en el caso de medicamentos como la morfina y el minoxidilo, los conjugados de glucurónido y sulfato, respectivamente, son farmacológicamente más activos que el producto original. En la figura 6-3*B*) se incluyen las contribuciones de diferentes reacciones de fase 2 en el metabolismo de medicamentos. Dos de las reacciones de fase 2, que son la glucuronidación y la sulfatación, hacen que se formen metabolitos con una hidrofilia notablemente mayor. Una característica de las reacciones de fase 2 es que dependen de reacciones catalíticas de cofactores, como UDP-ácido glucurónico (UDP-GA, *UDP-glucuronic acid*) en lo que toca a las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) y el 5´fosfosulfato de 3´-fosfoadenosina (PAPS, *3´-phosphoadenosine-5´-phosphosulfate*) en el caso de las sulfotransferasas (SULT); los cofactores mencionados reaccionan con los grupos funcionales dispo-

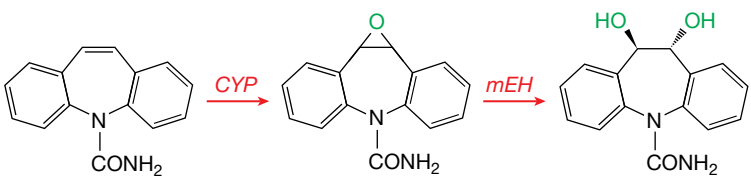


Figura 6-4 *Metabolismo de la carbamazepina por parte de CYP y la epóxido hidrolasa microsómica (mEH).* La carbamazepina se oxida hasta la forma de 10,11-epóxido de carbamazepina, metabolito farmacológicamente activo por acción de CYP. El epóxido se convierte en un transdihidrodiol por acción de mEH. Desde el punto de vista biológico, este último metabolito es inactivo y lo conjugan las enzimas de fase 2.

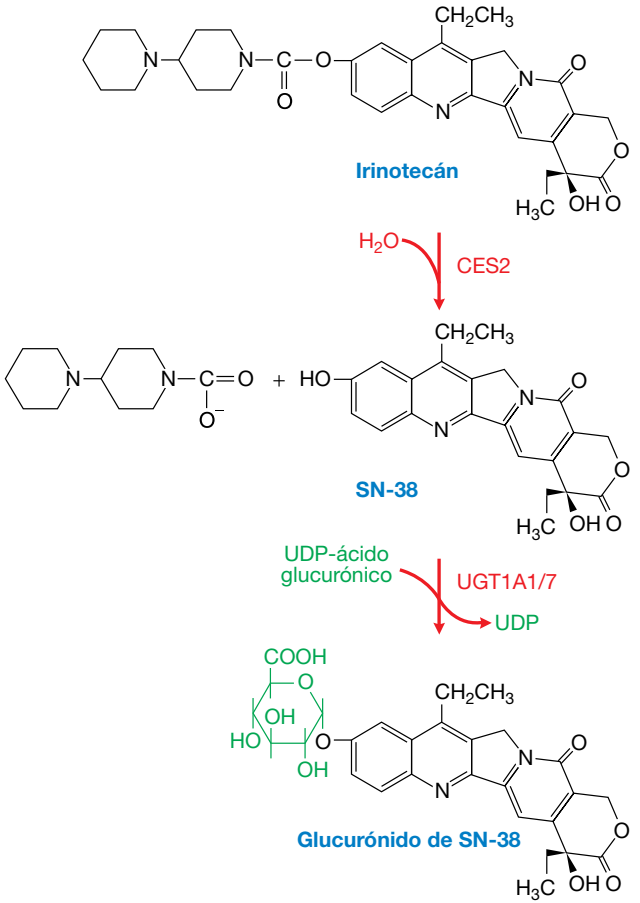


Figura 6-5 *Metabolismo del irinotecán (CPT-11).* El profármaco CPT-11 al inicio se metaboliza mediante una esterasa sérica (CES2) hasta la forma del inhibidor topoisomerasa SN-38, que es el análogo de camptotecina activo que lentifica la proliferación tumoral. Después SN-38 es sometido a glucuronidación, con lo cual pierde su actividad biológica y facilita la eliminación del SN-38 en la bilis.

nibles en los sustratos, grupos funcionales reactivos que suelen ser generados por CYP de fase 1. Todas las reacciones de fase 2 ocurren en el citosol de la célula, con excepción de la glucuronidación que acaece en el lado luminal del retículo endoplásmico.

Las tasas catalíticas de las reacciones de fase 2 son notoriamente más rápidas que las de los CYP. De ese modo, si un fármaco está "destinado" a pasar por la oxidación de fase 1 a través de CYP, seguida de una reacción de conjugación de fase 2, por lo regular la rapidez de eliminación depende de la reacción de la oxidación inicial (fase 1).

GLUCURONIDACIÓN. Las UGT catalizan la transferencia de ácido glucurónico a partir del cofactor UDP-ácido glucurónico hasta un sustrato, para formar ácidos β-D-glucopiranosidurónicos (*glucurónidos*), metabolitos que son sensibles al desdoblamiento por acción de la β-glucuronidasa. Los glucurónidos pueden formarse por medio de grupos hidroxialcohólicos e hidroxifenólicos, fracciones de carboxilo, sulfurilo y carbonilo y también por enlaces amínicos primarios, secundarios y terciarios. En el cuadro 6-2 y la figura 6-5 se incluyen ejemplos de reacciones de glucuronidación. La diversidad estructural de los tipos de fármacos y de xenobióticos que se "procesan" por medio de glucuronidación asegura que se excretarán en la forma de glucurónidos los compuestos terapéuticos de mayor eficacia en seres humanos.

Las UGT se expresan por un mecanismo histoespecífico y a menudo inducible en muchos tejidos humanos y su máxima concentración aparece en el tubo digestivo y el hígado. Los glucurónidos se excretan por la orina o mediante procesos de transporte activo a través de la superficie apical de los hepatocitos y de allí a los conductos biliares, sitio desde el cual son transportados al duodeno para su excreción con componentes de la bilis. Muchos de los ácidos biliares que se conjugan de nuevo se absorben desde el intestino para pasar al hígado otra vez, por la llamada *recirculación enterohepática*; muchos fármacos glucuronidados y excretados por la bilis entran de nuevo en la circulación mediante dicho proceso.

La expresión de UGT1A1 asume enorme importancia en el metabolismo de medicamentos porque la glucuronidación de bilirrubina por parte de UGT1A1 es la etapa cineticolimitante para asegurar la eliminación eficaz con la bilirrubina y este fenómeno y la rapidez con que ocurre pueden afectarse con la variación genética y los sustratos competitivos (fármacos). La bilirrubina es el producto de desintegración del hem y 80% de ella se origina de la hemoglobina circulante y 20% de otras proteínas que contienen hem, como los CYP. La bilirrubina es hidrófoba, acompaña a la albúmina sérica y debe metabolizarse todavía más por glucuronidación para asegurar su eliminación. El hecho de que no se metabolice de manera eficaz la bilirrubina por glucuronidación hace que aumenten sus concentraciones en suero y aparezca un signo clínico llamado hiperlibirrubinemia o ictericia. Se conocen >50 lesiones en el gen *UGT1A1* que pueden culminar en hiperbilirrubinemia hereditaria no conjugada. El síndrome de Crigler-Najjar tipo I se diagnostica por la ausencia total de glucuronidación de bilirrubina; el síndrome de Crigler-Najjar tipo II se diferencia por la detección de cantidades pequeñas de glucurónido de bilirrubina en secreciones duodenales. Dichos síndromes raros son consecuencia de polimorfismos del gen *UGT1A1* que originan la abolición de las concentraciones de proteína funcional o su notable disminución.

El síndrome de Gilbert suele ser un trastorno benigno que aparece incluso en 10% de la población; se diagnostica con base en el cuadro clínico porque las concentraciones de bilirrubina circulante son 60 a 70% mayores que las observadas en sujetos normales. El polimorfismo genético más común hallado con el síndrome de Gilbert es una mutación del gen promotor *UGT1A1* que origina menores grados de expresión de UGT1A1. Los sujetos en quienes se diagnostica el síndrome mencionado pueden estar predispuestos a reacciones adversas a fármacos (ADR) (cuadro 6-3), las cuales son consecuencia de la menor capacidad de UGT1A1 de metabolizar medicamentos. Si un fármaco experimenta metabolismo selectivo por parte de UGT1A1, surgirá competencia por el metabolismo farmacológico y la glucuronidación de bilirrubina, de lo cual surge hiperbilirrubinemia muy intensa y también menor eliminación del fármaco metabolizado. El síndrome de Gilbert también altera las respuestas del enfermo al irinotecán (CPT-11), profármaco utilizado en la quimioterapia de tumores sólidos (capítulo 61); éste se metaboliza hasta generar su forma activa SN-38 mediante las carboxilesterasas séricas (figura 6-5). SN-38, poderoso inhibidor de la topoisomerasa, se inactiva debido a la acción de UGT1A1 y se excreta en la bilis (figura 6-6). Una vez en el interior del intestino, la β-glucuronidasa bacteriana desdobla al glucurónido de SN-38 y éste se reincorpora a la circulación por medio de la absorción intestinal. Las mayores concentraciones de SN-38 en la sangre originan efectos tóxicos en médula ósea, lo cual se caracteriza por leucopenia y neutropenia, así como por daño de las células epiteliales del intestino (figura 6-6); todo ello culmina en diarrea aguda y letal. Los individuos con síndrome de Gilbert que reciben irinotecán están predispuestos a efectos tóxicos en sangre y tubo digestivo que son consecuencia de las concentraciones séricas mayores de SN-38.

SULFATACIÓN. Las sulfotransferasas (SULT, *sulfotransferases*) son citosólicas y conjugan el sulfato proveniente del 5′-fosfosulfato de 3′-fosfoadenosina (PAPS, *3′-phosphoadenosine-5′-phosphosulfate*) hasta la forma hidroxilo y, con menor frecuencia, grupos amínicos de compuestos aromáticos y alifáticos. En los seres humanos hay fracciones importantes de catecolaminas, estrógenos, diyodotironinas circulantes y DHEA en la forma sulfatada. Se han identificado 13 isoformas de SULT y clasificado en cuatro familias (SULT1 [8 miembros]; SULT2 [tres miembros];

Cuadro 6-3

Toxicidad de fármacos y síndrome de Gilbert.

PROBLEMA	CARACTERÍSTICA
Síndrome de Gilbert	UGT1A1*28 (variante principal en personas caucásicas)
Reacciones establecidas de toxicidad	Irinotecán, atazanavir
Sustratos de UGT1A1 (¿riesgo potencial?)	Gemfibrozilo,[a] ezetimibe Simvastatina, atorvastatina, cerivastatina[a] Etinilestradiol, buprenorfina, fulvestrant Ibuprofeno, cetoprofén

[a]La reacción medicamentosa grave por la inhibición de la glucuronidación (UGT1A1) y CYP2C8 y CYP2C9 cuando se combinaron los dos fármacos causó el retiro del comercio de la cerivastatina. Con autorización de Strassburg CP, Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. Pharmacogenomics, 2008, 9:703-715. Copyright © 2008 Expert Reviews Ltd. Todos los derechos reservados.

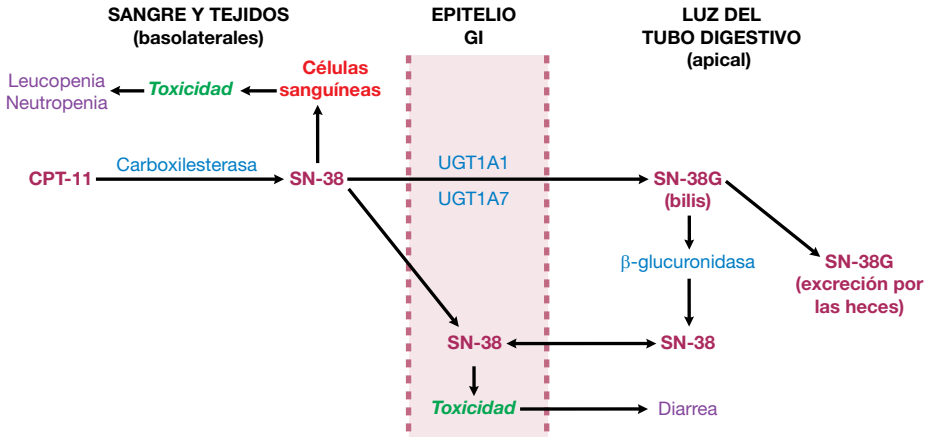


Figura 6-6 *Sitio de acción de SN-38 celular en sangre y tejidos intestinales.* La acumulación excesiva de SN-38 puede ocasionar efectos tóxicos en médula ósea, como leucopenia y neutropenia, así como daño del epitelio intestinal. Los efectos tóxicos mencionados son intensos en personas que tienen menor capacidad para formar glucurónido de SN-38, como los individuos con síndrome de Gilbert. Se destacan los diferentes compartimientos corporales y tipos celulares que intervienen. (Modificado con autorización de Tukey RH *et al.* Pharmacogenetics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol,* 2002;62:446-450. Copyright © 2002 The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.)

SULT4 [un miembro] y SULT6 [un miembro]). Las SULT intervienen de modo importante en la homeostasis del ser humano. Por ejemplo, SULT2B1b es una modalidad predominante expresada en la piel, que cataliza al colesterol. El sulfato de colesterol es un metabolito esencial para regular la diferenciación de queratinocitos y desarrollo cutáneo. La SULT2A1 se encuentra de forma abundante en la glándula suprarrenal del feto, órgano en que produce grandes cantidades del sulfato de dihidroepiandrosterona necesaria para la biosíntesis de estrógeno por la placenta, durante la segunda mitad del embarazo. La SULT1A3 es sumamente selectiva con respecto a las catecolaminas; la SULT1E1 sulfata los estrógenos.

Miembros de la familia de SULT1 constituyen las formas principales que intervienen en el metabolismo de xenobióticos y en el hígado la más importante es SULT1A1. Ésta presenta enorme diversidad en cuanto a su propiedad de catalizar la sulfatación de una gran variedad de xenobióticos estructuralmente heterogéneos, con gran afinidad. La SULT1B1 es similar a la SULT1A1, pero es mucho más abundante en el intestino que en el hígado. En los seres humanos, hay tres isoformas de SULT1C, pero se sabe poco de su especificidad por sustratos. Las enzimas de SULT1C se expresan en gran cantidad en tejidos del feto humano y su abundancia disminuye en los adultos. La SULT1E cataliza la sulfatación de esteroides y se ubica en el hígado y también en tejidos hormonorreactivos, como testículos, mamas, suprarrenales y placenta. En la porción superior del tubo digestivo abundan en particular SULT1A3 y SULT1B1. El metabolismo de fármacos por medio de la sulfatación suele lograr la generación de metabolitos químicamente reactivos en que el sulfato es el "supresor" de electrones y puede desdoblarse mediante vías heterolíticas, lo cual hace que se forme un catión electrófilo. Se han corroborado ejemplos de la producción (por sulfación) de una respuesta carcinógena o tóxica en investigaciones de mutagenicidad, en el caso de sustancias derivadas del entorno o de mutágenos alimentarios generados en carne perfectamente cocida. Por todo lo anterior, es importante saber si es posible efectuar enlaces genéticos al vincular los polimorfismos de SULT humanos identificados, con cánceres que guardan relación con fuentes ambientales.

CONJUGACIÓN CON GLUTATIÓN. Las glutatión-S-transferasas (GST, *glutathione-S-transferases*) catalizan la transferencia de glutatión a electrófilos reactivos, función que protege a las macromoléculas celulares de la interacción con electrófilos que contienen heteroátomos electrófilos (-O, -N y -S). El cosustrato en la reacción es el glutatión, tripéptido sintetizado a partir de ácido γ-glutámico, cisteína y glicina (figura 6-7). El glutatión existe en la célula en estados oxidado (GSSG) o reducido (GSH) y la proporción entre uno y otro es de importancia máxima para conservar el entorno celular en estado reducido. Además de modificar la conjugación xenobiótica con GSH, la disminución intensa en el contenido de GSH predispone a las células a daño oxidativo, situación que se ha vinculado con algunos aspectos de la salud del ser humano.

La formación de conjugados con glutatión genera un enlace tioéter con el fármaco o xenobiótico, a la fracción de cisteína del tripéptido. La concentración de glutatión dentro de la célula suele ser enorme, por lo regular en límites de 10 mM, razón por la cual muchos fármacos y xenobióticos reaccionan por mecanismos no enzimáticos con el

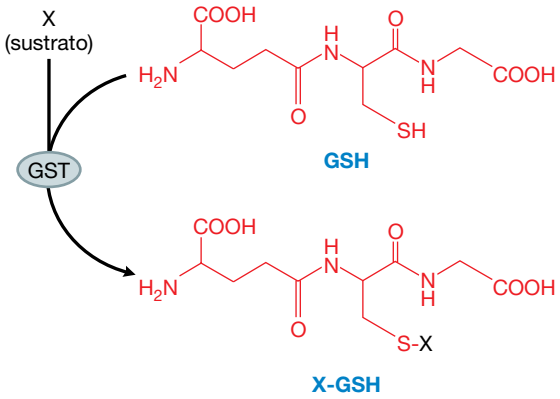


Figura 6-7 *Glutatión (GSH) que actúa como cosustrato en la conjugación de un fármaco o xenobiótico (X) por parte de glutatión-S-transferasa (GST).*

glutatión. Sin embargo, se ha observado que las GTS ocupan incluso 10% de la concentración total de proteínas celulares, propiedad que asegura la conjugación eficaz del glutatión con electrófilos reactivos. Más de 20 GTS de seres humanos se han identificado y dividido en dos subfamilias: las formas citosólica y microsómica. Las primeras asumen mayor importancia en el metabolismo de fármacos y xenobióticos, en tanto que las segundas son relevantes en el metabolismo endógeno de leucotrienos y prostaglandinas. La gran concentración de GST también brinda a las células un "sumidero" de proteínas citosólicas que secuestra compuestos que no son sustratos de la conjugación con glutatión. El fondo común citosólico de GST se liga a esteroides, ácidos biliares, bilirrubina, hormonas celulares y productos tóxicos del entorno, además de formar complejos con otras proteínas celulares.

Las grandes concentraciones de GSH en la célula y la plenitud de GST denotan que son pocas las moléculas reactivas que escapan a la destoxicación. Sin embargo, surge siempre duda de que algunos intermediarios reactivos "escapen" a la desentoxicación y, gracias a su electrofilia, originen efectos tóxicos. La posibilidad de que surja tal problema se agrava en caso de depleción de GSH o si una forma específica de esta última es polimórfica. Las sustancias terapéuticas reactivas que necesitan grandes dosis para tener eficacia clínica son las que poseen la máxima habilidad para disminuir las concentraciones de GSH celulares. El paracetamol, que normalmente se metaboliza por medio de glucuronidación y sulfatación, también es un sustrato del metabolismo oxidativo por parte de CYP2E1 y CYP3A4 que generan el metabolito tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona imida (NAPQI, *N-acetyl-p-benzoquinone imine*) que, en las dosis normales, se neutraliza fácilmente por medio de conjugación con GSH. La dosis excesiva de paracetamol agota las concentraciones de GSH en la célula y con ello incrementa la posibilidad de que NAPQI interactúe con otros componentes celulares, de lo cual surgen como resultado toxicidad y muerte de la célula (figura 4-4).

Las GST son polimórficas y algunas de tales formas expresan un fenotipo cero o nulo; por tal razón, las personas con polimorfismo en tales *loci* están predispuestos a presentar efectos tóxicos por parte de sustancias que son sustratos selectivos de esas GST. Por ejemplo, el alelo mutante GSTM1*0 se observa en 50% de la población caucásica y se ha vinculado genéticamente con cánceres de pulmón, colon y vejiga en seres humanos. La actividad cero en el gen *GSTT1* se ha relacionado con efectos adversos y tóxicos en caso de quimioterapia antineoplásica a base de citostáticos; los efectos tóxicos son consecuencia de la eliminación insuficiente de los fármacos por medio de conjugación con GSH. La expresión de genotipo cero puede ser de 60% en poblaciones chinas y coreanas. Los polimorfismos de GST quizá influyan en la eficacia y la intensidad de los efectos adversos de medicamentos. Las actividades de GST en tejidos cancerosos se han vinculado con la aparición de resistencia a los quimioterápicos. Conviene consultar las figuras 6-10 y 6-11 en la 12a. edición del texto original, para obtener más datos sobre el tema.

N-ACETILACIÓN. Las *N*-acetiltransferasas citosólicas (NAT, *N-acetyltransferases*) son las encargadas del metabolismo de fármacos y agentes ambientales que contienen un grupo amino aromático o hidrazínico. La adición del grupo acetilo proveniente del cofactor acetil coenzima A suele generar un metabolito que muestra menor hidrosolubilidad, porque la amina ionizable potencial es neutralizada por la adición covalente del grupo acetilo. Se han identificado dos genes NAT funcionales en seres humanos, que son *NAT1* y *NAT2*. Los dos genes se han considerado entre los más polimórficos de todas las enzimas que metabolizan fármacos xenobióticos en seres humanos. Se han definido más de 25 variantes alélicas de *NAT1* y *NAT2* y, en individuos en quienes hay disminución de la acetilación de fármacos, se necesitan genotipos homozigotos para dos alelos variantes, como mínimo, para predisponer a la persona a una disminución del metabolismo del fármaco. La frecuencia de la acetilación lenta y sus características se atribuyen al polimorfismo del gen *NAT2*. La identificación de un fenotipo acetilador en seres humanos constituyó uno

de los primeros rasgos hereditarios detectados y fue el punto de partida para que se constituyera el campo de la farmacogenética (capítulo 7). Después de descubrir que era posible utilizar la hidracida del ácido nicotínico (isoniazida, INH) como antifímico, una proporción notable de pacientes presentó efectos tóxicos (5 a 15%). Quienes mostraron tales efectos del fármaco excretaron la mayor concentración del mismo en estado original y una mínima cantidad de isoniazida acetilada. Los estudios farmacogenéticos permitieron establecer la clasificación de acetiladores "rápidos" y "lentos" y el fenotipo "lento" se vinculó con los efectos tóxicos. Los conocimientos sobre *N*-acetiltransferasa indicaron que los polimorfismos correspondían al fenotipo de acetilador "lento". Consúltense las figuras 56-3 y 56-4 en busca de detalles del metabolismo de la isoniazida y los polimorfismos de NAT2.

En el cuadro 6-4 se incluyen los sustratos farmacológicos de las NAT y sus efectos tóxicos. Si se sabe que un medicamento se metaboliza por medio de acetilación, es importante identificar el fenotipo de la persona para llevar al máximo los resultados en el tratamiento ulterior. Se ha dicho que algunos fármacos, como las sulfonamidas que son objeto de acetilación, intervienen en reacciones de hipersensibilidad idiosincrásica; en tales casos, es importante definir en particular el fenotipo de acetilación del paciente. Las sulfonamidas se transforman en hidroxilaminas que interactúan con proteínas celulares y generan haptenos que inducen respuestas autoinmunitarias. Las personas que son acetiladoras lentas están predispuestas a manifestar trastornos autoinmunitarios farmacoinducidos.

Los patrones de expresión histoespecíficos de NAT1 y NAT2 han tenido enorme trascendencia en el metabolismo de medicamentos y la capacidad de generar efectos tóxicos. NAT1 se expresa en muchos tejidos, en tanto que NAT2 aparece de modo predominante en hígado y aparato digestivo. Las dos aminotransferasas forman metabolitos *N*-hidroxiacetilados a partir de hidrocarburos aromáticos bicíclicos, reacción que culmina en la liberación no enzimática de grupos etilo y la generación de iones nitrenio fuertemente reactivos. Por consiguiente, se piensa que la *N*-hidroxiacetilación activa algunas sustancias tóxicas del ambiente. A diferencia de ello, la *N*-acetilación directa de

Cuadro 6-4

Indicaciones y efectos secundarios de fármacos metabolizados por *N*-acetiltransferasas.

FÁRMACO	INDICACIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Acebutolol	Arritmias, hipertensión	Somnolencia, debilidad, insomnio
Amantadina	Gripe A, parkinsonismo	Inapetencia, mareo, cefalea, pesadillas
Ácido aminobenzoico	Trastornos de la piel, pantallas solares	Trastornos gástricos, sensibilización por contacto
Aminoglutetimida	Carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de mama	Torpeza, náusea, mareo, agranulocitosis
Ácido aminosalicílico	Colitis ulcerosa	Fiebre alérgica, prurito, leucopenia
Amonafide	Cáncer de próstata	Mielosupresión
Amrinona	Insuficiencia cardiaca avanzada	Trombocitopenia, arritmias
Benzocaína	Anestesia local	Dermatitis, prurito, exantemas, metahemoglobinemia
Cafeína	Síndrome de membrana hialina neonatal	Mareo, insomnio, taquicardia
Clorazepam	Epilepsia	Ataxia, mareo, balbuceo al hablar
Dapsona	Dermatitis, lepra, complejo relacionado con sida	Náusea, vómito, hiperexcitabilidad, metahemoglobinemia, dermatitis
Dipirona, metamizol	Analgésico	Agranulocitosis
Hidralazina	Hipertensión	Hipotensión, taquicardia, hiperemia facial, cefalea
Isoniazida	Tuberculosis	Neuritis periférica, hepatotoxicidad
Nitrazepam	Insomnio	Mareo, somnolencia
Fenelzina	Depresión	Excitación del SNC, insomnio, hipotensión ortostática, hepatotoxicidad
Procainamida	Taquiarritmia ventricular	Hipotensión, lupus eritematoso sistémico
Sulfonamidas	Antibióticos	Hipersensibilidad, anemia hemolítica, fiebre, síndromes similares al lupus

Si se desean detalles, consúltese Meisel P. Arylamine N-acetyltransferases and drug response. Pharmacogenomics, 2002;3:349-366.

aminas aromáticas bicíclicas es estable y origina destoxicación. Las personas que son acetiladoras rápidas de NAT2 pueden metabolizar de modo eficaz y destoxicar aminas aromáticas bicíclicas por medio de acetilación que depende del hígado. Las acetiladoras lentas (con deficiencia de NAT2) acumulan aminas aromáticas bicíclicas que se metabolizan por medio de CYP hasta la forma de metabolitos *N*-OH que se eliminan en la orina. En el epitelio vesical, se expresa de forma abundante NAT1 y cataliza la *N*-hidroxiacetilación de aminas aromáticas bicíclicas y la formación del ion nitrenio mutágeno, sobre todo en sujetos con deficiencia de NAT2. Los acetiladores lentos están predispuestos al cáncer de vejiga si se exponen en su entorno a aminas aromáticas bicíclicas.

METILACIÓN. En seres humanos, los fármacos y los xenobióticos pueden mostrar metilación con O-, N- y S-. Las metiltransferasas (MT) se identifican por su sustrato y su conjugado metilo. Los seres humanos expresan tres *N*-metiltransferasas, una catecol-*O*-metiltransferasa (COMT, *catechol-O-methyltransferase*); una fenol-*O*-metiltransferasa (POMT, *phenol-O-methyltransferase*), una tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine S-methyltransferase*) y una tiol metiltransferasa (TMT, *thiol methyltransferase*). Estas metiltransferasas se utilizan como donador de grupos metilo a *S*-adenosil-metionina (SAM:AdoMet, *S-adenosyl-methionine*). Con excepción de una secuencia distintiva que se conserva entre las MT, hay una preservación limitada en las secuencias, lo cual denota que cada MT evolucionó hasta mostrar una función catalítica única y característica. A pesar de que todas las MT generan productos metilados, es grande su especificidad por sustrato.

La nicotinamida *N*-metiltransferasa (NNMT, *nicotinamide N-methyltransferase*) metila la serotonina y el triptófano, compuestos que contienen piridina (como la nicotinamida y la nicotina). La feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT, *phenylethanolamine N-methyltransferase*) metila la norepinefrina hasta formar epinefrina; la histamina *N*-metiltransferasa (HNMT, *histamine N-methyltransferase*) metaboliza medicamentos y contiene un anillo imidazólico (como la histamina). La COMT metila neurotransmisores que contienen una fracción de catecol (p. ej., dopamina y norepinefrina, metildopa y estupefacientes, como el éxtasis).

Desde el punto de vista clínico la MT más importante quizá sea la tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT) que cataliza la S-metilación de compuestos sulfhidrílicos aromáticos y heterocíclicos que incluyen la azatioprina (AZA, *azatioprine*); la 6-mercaptopurina (6-MP, *6-mercaptopurine*) y la tioguanina. Los dos primeros fármacos se utilizan para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria (capítulo 47) y trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La tioguanina se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda y la 6-MP se usa para combatir la leucemia linfoblástica aguda de niños (capítulos 61 a 63). La TPMT tiene como función la destoxicación de 6-MP y por ello una deficiencia genética en dicha metiltransferasa origina efectos tóxicos graves en pacientes que reciben tales fármacos. Las reacciones tóxicas adversas surgen cuando la ausencia de metilación de 6-MP por parte de TPMT hace que se acumule la 6-MP, con lo cual se generan concentraciones dañinas de nucleótidos de 6-tioguanina (figura 47-5). Las valoraciones de la actividad de TPMT han permitido identificar a personas que pueden estar predispuestas a padecer los efectos adversos tóxicos del tratamiento con 6-MP.

METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS, EFICACIA Y REACCIONES ADVERSAS

El metabolismo de fármacos ocasiona de modo normal la inactivación de su eficacia terapéutica y facilita su eliminación. La magnitud del metabolismo es el factor que rige la eficacia y la toxicidad de un medicamento al controlar su semivida biológica ($t_{1/2}$). Entre los aspectos más graves en el uso de medicamentos en seres humanos están las reacciones adversas a fármacos (ADR, *adverse drug responses*). Si un fármaco se metaboliza con gran rapidez, éste perderá de forma acelerada su eficacia terapéutica. El medicamento metabolizado con demasiada lentitud se acumula en la corriente sanguínea; disminuye la eliminación del mismo desde el plasma y aumenta el parámetro farmacocinético AUG (área debajo de la curva de concentración/tiempo plasmáticos [*area under the plasma concentration-time curve*]; figura 2-6). El aumento de AUC suele aparecer cuando por interacciones con alimentos o fármacos quedan inhibidas enzimas específicas que metabolizan xenobióticos.

Por ejemplo, el consumo de jugo de toronja (que contiene los inhibidores de CYP3A4 naringina y furanocumarinas) inhibe el CYP3A4 intestinal, bloquea el metabolismo y altera la biodisponibilidad de muchas clases de fármacos que incluyen inmunodepresores, antidepresivos, antihistamínicos, estatínicos y algunos antihipertensores. También se observan en personas con predisposición genética a padecer reacciones adversas a fármacos, cambios fenotípicos, debidos a diferencias farmacogenéticas en la expresión de las enzimas que metabolizan xenobióticos (capítulo 7). Consúltense, por ejemplo, los comentarios sobre el síndrome de Gilbert en párrafos anteriores (figuras 6-5 y 6-6).

Según señalamientos, prácticamente todas las clases de sustancias terapéuticas pueden desencadenar una ADR. Se ha calculado que en Estados Unidos los costos anuales de tales reacciones rebasan los 100 000 fallecimientos y los 100 000 millones de dólares. Cerca de 56% de los medicamentos que han ocasionado respuestas adversas son metabolizados por CYP y UGT. Muchos de los CYP y las UGT son objeto de inducción e inhibición por parte de fármacos, factores de la alimentación y otros agentes ambientales, razón por la cual las dos enzimas intervienen de manera importante en casi todos los casos de ADR. Por ello, antes de dirigir una solicitud de fármaco nuevo (NDA *new drug application*) a la FDA, es necesario conocer las vías metabólicas y las enzimas que intervienen en el metabolismo.

Cuadro 6-5

Receptores y ligandos nucleares que inducen el metabolismo de fármacos.

RECEPTOR	LIGANDOS
Receptor arilo hidrocarburo (AHR)	Omeprazol
Receptor de androstano constitutivo (CAR)	Fenobarbital
Receptor X de pregnano (PXR)	Rifampicina
Receptor X farnesoide (FXR)	Ácidos biliares
Receptor de vitamina D	Vitamina D
Receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)	Fibratos
Receptor de ácido retinoico (RAR)	Ácido retinoico-*holo/trans*
Receptor X retinoide (RXR)	Ácido 9-*cis* retinoico

Los xenobióticos influyen en el grado del metabolismo de fármacos al activar la transcripción y la expresión de genes que codifican enzimas farmacometabolizadoras. Por esta razón, un fármaco puede inducir su propio metabolismo. Una posible consecuencia de lo anterior es la disminución de la concentración del medicamento en plasma, en el transcurso del tratamiento y como consecuencia la pérdida de su eficacia. Muchos ligandos y receptores participan en este mecanismo para inducir el metabolismo de fármacos (cuadro 6-5). Un receptor particular, si un ligando lo activa, induce la transcripción de un conjunto de genes "destinatarios" incluidos CYP y transportadores de fármacos y con ello ocasionar interacciones medicamentosas. El receptor arilo de hidrocarburo (AHR, *aryl hydrocarbon receptor*) es miembro de una superfamilia de factores de transcripción. El AHR induce la expresión de genes que codifican CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, los cuales activan por vías metabólicas a los carcinógenos químicos, incluidos los contaminantes ambientales y carcinógenos provenientes de alimentos. Muchas de tales sustancias son inertes, salvo que se metabolizan mediante CYP. La inducción de tales CYP por parte de un fármaco puede culminar en una intensificación de los efectos tóxicos y de la carcinogenicidad de los procarcinógenos.

Por ejemplo, el omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones utilizado para tratar úlceras gástricas y duodenales (capítulo 45) es un ligando de AHR e induce la actividad de CYP1A1 y CYP1A2 y tal vez activa toxinas/carcinógenos e interacciones farmacológicas en pacientes que reciben productos que constituyen sustratos para cualquiera de los dos CYP.

Otro mecanismo de inducción importante proviene de los receptores nucleares de tipo 2 que están en la misma superfamilia que los receptores de hormonas esteroideas. La figura 6-8 incluye el esquema por el cual un medicamento puede interactuar con receptores nucleares e inducir su propio metabolismo. Originalmente se conoció a muchos de los receptores mencionados como "huérfanos", porque no tenían ligandos endógenos identificados. Los receptores nucleares de tipo 2 de máxima importancia en el metabolismo y la terapéutica farmacológicos incluyen el receptor X de pregnano (PXR, *pregnane X receptor*); el receptor de androstano constitutivo (CAR, *constitutive androstane receptor*) y los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR, *peroxisome proliferator activated receptors*).

El PXR es activado por diversos fármacos que incluyen antibióticos (rifampicina y troleandomicina); antagonistas de los canales de calcio (nifedipina); estatínicos (mevastatina); antidiabéticos (troglitazona); inhibidores de proteasa de VIH (ritonavir), y antineoplásicos (paclitaxel). El PRX también activa la hiperforina, componente del hipérico, un producto botánico que se adquiere sin prescripción; se piensa que tal activación es el origen del incremento de la frecuencia de ineficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben hipérico: el PXR activado induce la acción de CYP3A4 que metaboliza esteroides presentes en dichos anticonceptivos. El PXR también induce la expresión de genes que codifican algunos transportadores en medicamentos y enzimas de fase 2, incluidas SULT y UGT. Por tal razón, el PXR facilita el metabolismo y la eliminación de xenobióticos, incluidos los fármacos, con consecuencias notables.

Se descubrió el receptor nuclear CAR por su capacidad de activar genes en ausencia de ligandos. Los esteroides como el *androstenol*, el antimicótico *clotrimazol* y el antiemético *meclizina* son agonistas inversos que inhiben la actividad génica por parte de CAR, en tanto que el plaguicida 1,4-bis[2-(3,5-dicloropiridiloxi)]benceno, el esteroide 5-β-pregnano-3,20-diona, son agonistas que activan la expresión génica cuando se unen a CAR. Los genes inducidos

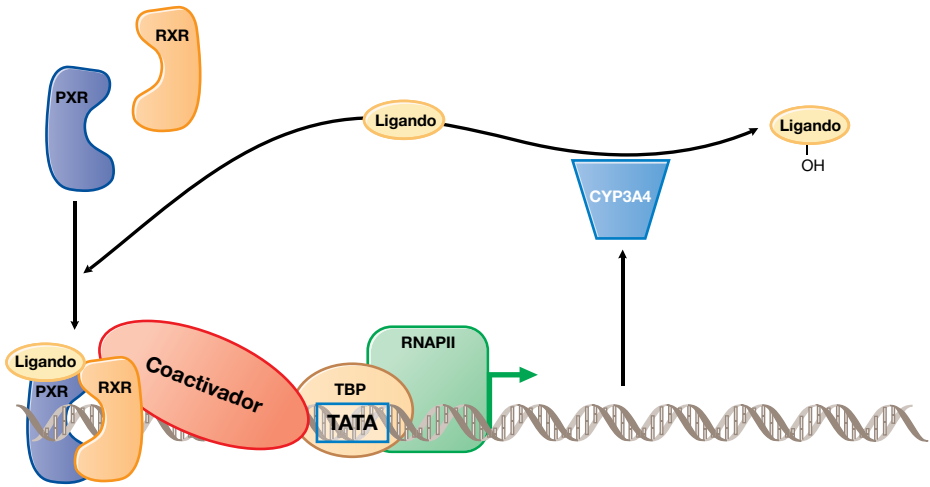


Figura 6-8 *Inducción del metabolismo de fármacos por transducción de señales mediada por receptor nuclear.* Cuando un fármaco como la atorvastatina (ligando) penetra en la célula, se une a un receptor nuclear como el receptor X de pregnano (PXR). Este último receptor forma un complejo con el receptor X de retinoide (RXR), se une al DNA en un punto anterógrado de los genes "efectores", recluta al coactivador (que se une a la proteína de unión de la secuencia TATA, TBP) y activa la transcripción por parte de la RNA polimerasa II (RNAP II). Entre los genes en los que actúa PXR está CYP3A4 que metaboliza a la atorvastatina y disminuye su concentración en las células. Por ello, la atorvastatina induce su propio metabolismo. El fármaco en cuestión experimenta hidroxilación *orto* y *para*.

por CAR comprenden los que codifican la acción de algunos CYP (*CYP2B6*, *CYP2C9* y *CYP3A4*), enzimas de fase 2 (incluidas GST, UGT y SULT) y transportadores de fármacos y endobióticos. El *CYP3A4* es inducido por PXR y CAR y por ello su concentración recibe la influencia decisiva de diversos fármacos y otros xenobióticos. Según las especies, hay diferencias de las especificidades en ligandos de tales receptores. Por ejemplo, la *rifampicina* activa el PXR de seres humanos, pero no el de ratones o ratas, en tanto que la *meclizina* activa el CAR de ratones, pero inhibe la inducción génica por parte de CAR de seres humanos. Estos datos destacan todavía más el hecho de que la información obtenida de modelos de roedores no siempre refleja la respuesta de los seres humanos a fármacos.

Los miembros de la familia de receptores no siempre muestran acciones similares hacia los xenobióticos. Un receptor activado por el proliferador de peroxisoma, PPARα, es el sitio en que actúa la clase de fibratos de los productos contra la hiperlipidemia (*gemfibrozilo* y *fenofibrato*). La activación de PPARα origina la inducción de genes que codifican enzimas metabolizantes de ácidos grasos (resultado: disminución de triglicéridos séricos) y de enzimas CYP4 que oxidan ácidos grasos y compuestos con cadenas laterales de ácidos grasos, como los análogos de leucotrienos y el ácido araquidónico. Otro miembro de la familia PPARγ es el sitio de acción de la clase de los tiazolidindiónicos contra la diabetes tipo 2 (como rosiglitazona y pioglitazona); PPARγ no propicia el metabolismo de xenobióticos.

Es posible inducir los genes de UGT, en particular *UGT1A1*, mediante muy diversas vías de activación transcriptiva que incluyen AHR, Nrf2 (regulador transcriptivo de genes citoprotectores que se estimula a través de una respuesta antioxidante), PXR, CAR y PPARα. En el tubo digestivo y el hígado abundan las UGT y por ello la regulación de éstas por la activación farmacoinducida de tales receptores puede alterar los parámetros farmacocinéticos de muchos fármacos de administración oral.

IMPORTANCIA DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS EN EL PROCESO DE DESARROLLO FARMACOLÓGICO. Se conocen dos elementos clave para llevar a buen término este proceso: eficacia y seguridad (inocuidad). Ambos dependen del metabolismo del fármaco. Es necesario identificar a las enzimas que metabolizan un posible medicamento nuevo con capacidad terapéutica, para así anticipar si el compuesto puede ocasionar interacciones farmacológicas o si es susceptible de variación interpersonal importante en el metabolismo, a causa de polimorfismos genéticos. Las estrategias biológicas de sistemas químicos computacionales y metabolómicos pueden ampliar los estudios en cuestión.

En el pasado, los fármacos que pueden tener utilidad terapéutica se administraron a roedores en dosis mucho mayores que la dosis "preelegida" para el ser humano, con el propósito de prever los efectos tóxicos agudos. En el caso de fármacos con posibilidades de uso prolongado en los seres humanos, se realizaron estudios de carcinogenicidad a

largo plazo en el modelo de roedores. Para conocer su metabolismo, el compuesto es objeto de análisis con hepatocitos humanos o extractos de tales células que contengan las enzimas farmacometabolizantes. Si interviene un CYP, cabe utilizar un conjunto de CYP obtenidos por bioingeniería para saber cuál CYP predomina en el metabolismo del medicamento. Si se observa que el único CYP que metaboliza a un futuro fármaco es CYP3A4, se decide si hay posibilidad de interacciones farmacológicas. Las interacciones aparecen cuando se administran de forma simultánea varios medicamentos; por ejemplo, las personas de edad avanzada pueden recibir cada día antiinflamatorios prescritos, uno o dos hipocolesterolemiantes, varias clases de antihipertensivos, un supresor de ácido gástrico, un anticoagulante y diversos fármacos que se obtienen sin prescripción. En circunstancias óptimas, el mejor medicamento que puede ser útil en el régimen terapéutico tendría que metabolizarse mediante varios CYP, de modo que la variabilidad en los niveles de expresión de un CYP o las interacciones medicamentosas no alteren su metabolismo ni su farmacocinética.

Se realizan estudios similares con las enzimas de fase 2 y los transportadores de fármacos. Además de utilizar enzimas que metabolizan xenobióticos de seres humanos obtenidas con bioingeniería para conocer de manera anticipada el metabolismo de fármacos, se usan sistemas basados en receptores de humanos (PXR y CAR) o líneas celulares que los expresan, para saber si un producto particular que tal vez tenga utilidad terapéutica puede ser un ligando o activador de PXR, CAR o PPARα. Por ejemplo, el medicamento que activa a PXR puede originar la eliminación rápida de otros fármacos que constituyan sustratos de CYP3A4 y así disminuir su biodisponibilidad y eficacia.

Los estudios tradicionales de efectos tóxicos en animales pueden ser el "elemento retardador" en el proceso de crear fármacos, en la optimización del compuesto farmacológica inicial. Está en fase de adopción una nueva técnica para la detección química ultrarrápida en busca de biomarcadores de toxicidad mediante la *metabolómica*, la identificación y la cuantificación sistemáticas de todos los metabolismos en un organismo o muestra biológica particulares. Las plataformas analíticas, como ^{1}H-NMR y la cromatografía líquida o gaseosa, junto con la espectrometría de masas y además el análisis de datos quimiométricos y multivariados, permiten la identificación simultánea y la comparación de miles de sustancias en líquidos biológicos (p. ej., el suero y la orina), así como constituyentes clínicos de células y tejidos. Es posible utilizar la metabolómica para detectar biomarcadores de eficacia y toxicidad de fármacos, que pueden ser útiles en estudios en seres humanos y de ese modo identificar a quienes reaccionan y a quienes no lo hacen.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 7

Farmacogenética

La *farmacogenética* es el estudio de las bases genéticas que sustentan la variación en la respuesta a un medicamento. En su sentido más amplio incluye la *farmacogenómica* que utiliza instrumentos para revisar todo el genoma e identificar determinantes multigénicos de la respuesta a fármacos. Una persona difiere de otra aproximadamente cada 300 a 1 000 nucleótidos, pero en un total estimado de 10 millones de *polimorfismos de nucleótidos únicos* (SNP, *single nucleotide polymorphisms*; las sustituciones de un solo par de bases se detectan con frecuencia de ≥ 1% en una población), y por miles de variaciones en el número de copias en el genoma. El objetivo de la farmacogenética actual es identificar a la variante o combinaciones de variantes que generan consecuencias funcionales en los efectos farmacológicos.

IMPORTANCIA DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS

La respuesta a fármacos está considerada como un fenotipo de interacción del gen/entorno o ambiente. La respuesta de una persona a un medicamento depende de una interrelación compleja entre los factores del ambiente (como alimentación, edad, infecciones, fármacos, intensidad del ejercicio, ocupación, exposición a toxinas, tabaco y consumo de alcohol) y factores genéticos (como género, variantes de transportadores de medicamentos y enzimas metabolizadoras de fármacos expresadas). Por todo lo expuesto, la variación en la respuesta a fármacos puede explicarse por cambios en los factores ambientales y genéticos solos o en combinación.

El metabolismo es un fenómeno hereditario en gran parte, y los factores genéticos explican muchas de las variaciones en los índices metabólicos de muchos medicamentos.

La comparación de la variabilidad entre dos gemelos y entre un par de personas sugiere que casi 75 a 85% de la variabilidad es hereditaria en las semividas farmacocinéticas de productos que son eliminados por medio del metabolismo. Los grupos extendidos de hermanos se pueden utilizar para estimar la condición de heredable (heredabilidad), en situación interfamiliar e intrafamiliar. Después de usar esta estrategia con células linfoblastoides se demostró que la capacidad citotóxica de antineoplásicos era hereditaria, y se confirmó que existía tal situación en casi 20 a 70% de la variabilidad en la sensibilidad a agentes como 5-fluorouracilo, cisplatino, docetaxel y otros antineoplásicos.

En lo que se refiere a los rasgos fenotípicos "monogénicos" es posible deducir de manera anticipada el fenotipo, con base en el genotipo. Algunos monomorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos ocasionan rasgos monogénicos. Con base en un estudio retrospectivo, se identificó que 49% de las reacciones adversas a fármacos ocurrían con medicamentos que servían de sustratos para enzimas polimórficas metabolizadoras de fármacos, proporción mucho mayor que la estimada para todos los medicamentos (22%) o para aquellos más vendidos (7%). La identificación prospectiva del fenotipo puede sustentar la capacidad de evitar reacciones medicamentosas adversas. Una tarea mucho más difícil es definir los contribuyentes multigénicos para la respuesta a medicamentos. En el caso de algunos fenotipos multigénicos, como la respuesta a los antihipertensivos, el gran número de genes "elegibles" (o de posible trascendencia clínica) obligará a contar con una muestra grande de pacientes para que tenga la fuerza estadística necesaria para resolver el problema de lo "multigénico".

BASES GENÓMICAS DE LA FARMACOGENÉTICA

TERMINOLOGÍA BASADA EN EL FENOTIPO

Se considera que un rasgo (p. ej., el "metabolismo deficiente" por parte de CYP2D6) es *recesivo autosómico* si el gen que lo genera está en un autosoma (es decir, un gen no ligado al sexo), y se manifiesta un fenotipo peculiar sólo cuando existen alelos no funcionales en los cromosomas maternos y paternos. Un rasgo recesivo autosómico no aparece en heterocigotos. Se considera que un rasgo es *codominante* si los heterocigotos presentan un fenotipo que ocupa un lugar intermedio respecto al de los homocigotos, en lo que toca a un alelo común y los homocigotos con un alelo variante. Con los progresos en la definición molecular de los polimorfismos y una estrategia de genotipo-fenotipo, en la actualidad se sabe que muchos rasgos polimórficos (p.ej., el metabolismo de fármacos como el mefenilhidantoinato y el

omeprazol por parte de CYP2C19) representan algún grado de codominancia. La designación histórica de los rasgos recesivos como codominantes y dominantes es complicada por dos factores importantes. *En primer lugar*, incluso dentro de un solo gen, son posibles muchísimos polimorfismos (de promotor, codificador, no codificador, inactivador total o modificador mínimo). Cada polimorfismo puede producir un efecto diferente en la función génica y con ello alterar de manera diferencial un rasgo medido. *En segundo lugar*, muchos rasgos (farmacogenéticos y de otro tipo) son multigénicos, no monogénicos. Por todo lo expresado, incluso si las designaciones de recesivo, codominante o dominante aportan información respecto a un gen particular, es menor su utilidad para describir la variabilidad genética que origina la variabilidad en el fenotipo de respuesta medicamentosa, porque dicha mutabilidad tal vez sea multigénica.

TIPOS DE VARIANTES GENÉTICAS

Un *polimorfismo* es una variación en la secuencia de DNA que aparece con una frecuencia alélica de 1% o más en la población. Dos tipos principales de variación de secuencia se han vinculado con la mutabilidad del fenotipo humano: *polimorfismos de un solo nucleótido* e *inserciones/deleciones (indels)*. En comparación con las sustituciones de un par de bases, las indels son mucho menos frecuentes en el genoma y presentan en particular frecuencia baja en las regiones codificadoras de los genes. Reciben el nombre de SNP las sustituciones de un solo par de bases que aparecen con frecuencias de ≥1% de la población y surgen en el genoma humano a razón de casi 1 SNP por cada cientos o miles de pares de bases.

Los SNP en la región codificante reciben el nombre de *cSNP* (SNP codificante) y se les clasifica (todavía más) con los adjetivos de *no sinónimos* (*o mutación de un aminoácido*), o *sinónimos* (o *codificante*). Los SNP no sinónimos codificadores originan una sustitución de nucleótido que modifica el codón de aminoácidos (p. ej., prolina [CCG] a glutamina [CAG]) que puede cambiar la estructura de la proteína, su estabilidad, afinidades por sustrato o introducir un codón de terminación. SNP sinónimos codificantes no cambian el codón de aminoácidos, pero pueden tener consecuencias funcionales (estabilidad del transcripto, empalme). En forma típica, la sustitución del tercer par de bases denominada *posición fluctuante* en un codón de tres pares de bases como la sustitución de G por A en la prolina (CCG → CCA), no altera el aminoácido codificado. Las sustituciones de pares de bases que originan un codón de terminación reciben el nombre de mutaciones *finalizadoras*. Además, cerca de 10% de SNP tienen más de dos alelos posibles (p. ej., un C puede ser sustituido por A o G), de modo que el mismo sitio polimórfico se vincula con sustituciones de aminoácidos en algunos alelos, pero no en otros.

A veces se ha observado que los *polimorfismos sinónimos* contribuyen directamente a un rasgo fenotípico. Uno de los ejemplos más notables es el polimorfismo en ABCB1 que codifica la P-glucoproteína, una bomba de "salida" o expulsión que interactúa con muchos fármacos usados en humanos. El polimorfismo sinónimo C3435T aparece con varios fenotipos y origina un cambio del codón "preferido" respecto a isoleucina, a otro menos preferido. Es posible que el codón menos preferido sea "traducido" con menor rapidez, lo cual, al parecer, modifica el plegamiento de la proteína, su inserción en la membrana y sus interacciones con fármacos.

SNP no codificadores pueden surgir en promotores, intrones y otras regiones reguladoras que pueden afectar la unión con el factor de transcripción, los intensificadores, la estabilidad del transcripto o el empalme. Los polimorfismos en regiones no codificadoras de genes pueden aparecer en las regiones 3′ y 5′ no traducidas, en las de promotores o los intensificadores, en las de intrones o de grandes regiones intergénicas (respecto a una guía sobre nomenclatura, consúltese la figura 7-1). SNP no codificadores en promotores o intensificadores pueden alterar los elementos actuantes *cis*- o *trans*- que regulan la transcripción génica o la estabilidad del transcripto. SNP no codificadores en entrones o exones pueden originar otros sitios de empalme de exones y el transcripto alterado puede tener menos o más exones, exones más cortos o grandes que el trascripto "original". La introducción o la deleción de una secuencia exónica puede ocasionar un codón de un tripleto de lectura abierta en la proteína "traducida" y con ello cambiar la estructura

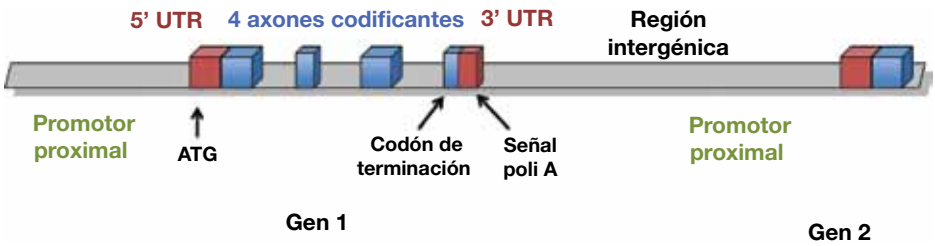


Figura 7-1 *Nomenclatura de las regiones genómicas.*

o la función de ella, u originar un codón de terminación temprana, que originará una proteína inestable o no funcional. Dado que 95% del genoma es intergénico es posible que muchos polimorfismos no afecten de modo directo el transcripto o proteína codificados. Sin embargo, los polimorfismos intergénicos pueden tener consecuencias biológicas al alterar la estructura terciaria de DNA, la interacción con cromatina y topoisomerasas, o la réplica del DNA. Por lo expresado, no se puede suponer que los polimorfismos intergénicos carezcan de importancia farmacogenética.

El segundo tipo importante de polimorfismo es el de las indels. Las indels de SNP pueden tener cualesquiera de los mismos efectos que las sustituciones de SNP: repeticiones cortas en el promotor (que alteren la cantidad del transcripto) o inserciones/deleciones que agreguen o sustraigan aminoácidos. Una gran diversidad de indels es tolerada en la forma de polimorfismos de línea germinativa. Un polimorfismo frecuente de glutatión-S-transferasa M1 (*GSTM1)* es causado por una deleción de 50 kilobases (kb) en la línea germinativa y el alelo cero o nulo tiene una frecuencia poblacional de 0.3 a 0.5. Los estudios bioquímicos indican que el hígado de sujetos homocigotos "cero" tiene únicamente cerca de la mitad de la capacidad de conjugación de glutatión, en comparación con el que tiene como mínimo una copia del gen *GSTM1*. El número de repeticiones TA en el promotor *UGT1A1* afecta la expresión cuantitativa de esta glucuronosil transferasa crucial en el hígado; los alelos más comunes están compuestos de seis o siete repeticiones.

Es posible observar algunas deleciones y polimorfismos por duplicación como un caso especial de *variaciones del número de copias* (CNV; *copy number variations*), las cuales abarcan grandes segmentos de DNA genómico que incluye duplicaciones génicas (replicación de un gen de línea germinativa, heredada por transmisión estable que origina mayor expresión y actividad de proteínas); deleciones génicas que anulan totalmente la producción de proteínas, o inversiones de genes que pueden interrumpir la función de ellos mismos. El tamaño de CNV varía de 1 kb hasta varias megabases. Al parecer CNV están presentes en cerca de 10% del genoma humano y en un estudio abarcaron en promedio 18% de las variaciones génicas detectadas en la expresión de unos 15 000 genes en líneas de células linfoblastoides. Se conocen ejemplos notables de CNV en la farmacogenética; las duplicaciones génicas de CYP2D6, aparecen junto con un fenotipo de metabolizador ultrarrápido.

El *haplotipo*, que se define como una serie de alelos que aparecen en un locus "ligado" en un cromosoma, especifica la variación de la secuencia de DNA en el gen o una región génica en el cromosoma 1. Por ejemplo, consideremos 2 SNP en *ABCB1*, que codifican la proteína que origina la resistencia a varios fármacos, P-glucoproteínas. Un SNP es una sustitución de un par de bases de T a A en la posición 3421, y la otra es un cambio de C a T en posición 3435. Los posibles haplotipos serían T_{3421}, C_{3435}', T_{3421}, T_{3435}", A_{3421}, C_{3435}' y A_{3421}, T_{3435}. Por ejemplo, algunos individuos tendrán dos haplotipos, uno proveniente de la madre y otro del padre. Un haplotipo representa la constelación de variantes que acaecen juntas para el gen de cada cromosoma. En algunos casos, dicha constelación de variantes y no una variante o alelo individuales pudiera asumir importancia funcional. En otros, no obstante, basta una sola mutación para que tenga importancia funcional, independientemente de otras variantes "ligadas" dentro del o los haplotipos.

Dos términos describen la relación de los genotipos a nivel de los dos loci: *equilibrio* y *desequilibrio,* ambos del *ligamiento.* El primero aparece cuando el genotipo presente en el primer locus es independiente del genotipo en el segundo locus. El desequilibrio se advierte cuando los genotipos en los dos loci no son independientes entre sí. En el desequilibrio completo de ligamiento siempre aparecen juntos los genotipos en los dos loci. Las características del desequilibrio de ligamiento muestran especificidad poblacional, y en la medida en que aparece la recombinación, el desequilibrio de ligamiento entre dos alelos disminuirá y de ello surgirá el equilibrio en este sentido (de ligamiento).

DIVERSIDAD ÉTNICA. La frecuencia de los polimorfismos difiere en las poblaciones humanas y se han clasificado como cosmopolitas o con especificidad poblacional (o raza y etnia). Los *polimorfismos cosmopolitas* son los que aparecen en todos los grupos étnicos, aunque su frecuencia difiera entre ellos. Los polimorfismos de este tipo, que tal vez surgieron antes de las migraciones de humanos desde África, por lo común son más antiguas que los específicos poblacionales. La presencia de *polimorfismos con especificidad de raza* y étnicos es congruente con el aislamiento geográfico de poblaciones humanas. Dichos polimorfismos quizá surgieron en poblaciones aisladas para después llegar a una frecuencia particular, porque representan un elemento de provecho (selección positiva) o, posiblemente, como una situación neutra para la población. Los estadounidenses de raza negra muestran el máximo número de polimorfismos con especificidad poblacional en comparación con los estadounidenses de origen europeo, los de origen mexicano y asiático.

CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE ESTUDIOS FARMACOGENÉTICOS

RASGOS FARMACOGENÉTICOS

Un *rasgo farmacogenético* es cualquier rasgo mesurable o discernible que surge con el contacto con un fármaco. De este modo, la actividad enzimática, las concentraciones del fármaco o de sus metabolitos en plasma u orina, la tensión arterial o la acción hipolipemiante generada por un medicamento o los perfiles de expresión génica farmacógena, son ejemplos de rasgos farmacogenéticos. La medición directa de un rasgo (como la actividad enzimática) tiene la ventaja de que en la medida fenotípica se refleja el efecto neto de las contribuciones de todos los genes que influyen en el rasgo. Sin embargo, posee la desventaja

de que también refleja la influencia no genética (como la alimentación, las interacciones medicamentosas y fluctuaciones diurnas u hormonales), y por ello puede ser "inestable".

En lo que toca a CYP2D6, si el paciente ingiere una dosis de dextrometorfano y se valora la proporción entre el fármaco original y su metabolito en la orina, el fenotipo reflejará el genotipo de CYP2D6. Sin embargo, si junto con el dextrometorfano se administra quinidina, que es un inhibidor potente de CYP2D6, el fenotipo puede ser congruente con el genotipo del metabolizador deficiente, a pesar de que el sujeto posea alelos CYP2D6 originales. En este caso, la administración de quinidina origina *haploinsuficiencia farmacógena*, y posiblemente no sea exacto asignar el fenotipo de metabolizador deficiente de CYP2D6 al sujeto, en ausencia de quinidina. Si dentro del sujeto no es estable una medición fenotípica, como sería la prueba de eritromicina en el aliento (para detectar CYP3A), lo anterior será una indicación de que el fenotipo recibe notablemente la influencia de factores no genéticos y puede denotar un efecto penetrante multigénico o débil, de un rasgo monogénico. *Casi todos los rasgos farmacogenéticos son multigénicos y no monogénicos* (figura 7-2**)** y se han hecho intentos considerables para identificar los polimorfismos importantes que influyen en la variabilidad de la respuesta medicamentosa.

PRUEBAS GENÉTICAS. Muchos de los métodos de genotipificación utilizan DNA constitutivo o de la línea germinativa, es decir, ácido desoxirribonucleico extraído de cualquier célula somática diploide, por lo común leucocitos o células del vestíbulo de la boca. DNA es muy estable, si se extrae y almacena de manera apropiada, y por lo regular sus secuencias no varían en la vida de la persona. Las investigaciones de genotipo se orientan a sitios polimórficos conocidos y específicos, y ante el hecho de que es posible que no se conozcan todos los polimorfismos funcionales en un gen en particular, es de máxima importancia conocer la metodología para explorar los sitios polimórficos. Un método para valorar la fiabilidad de cualquier cuantificación del genotipo específico en un grupo de individuos es indagar si el número relativo de homocigotos en comparación con los heterocigotos, es congruente con la frecuencia global de alelos en cada sitio polimórfico. El equilibrio de *Hardy-Weinberg* se conserva cuando el "apareamiento" dentro de una población se hace al azar y no existe un efecto de selección natural en la variante. Las suposiciones anteriores se han descrito matemáticamente cuando las proporciones de la población observadas son homocigotas para el genotipo variante (q^2), homocigotas para el genotipo "original" (p^2) y las heterocigotas ($2*p*q$) no son significativamente diferentes de las anticipadas a partir de las frecuencias globales de alelos (p = frecuencia del alelo original; q = frecuencia del alelo variante) en la población. Las proporciones de los tres genotipos observados deben sumar la unidad (1).

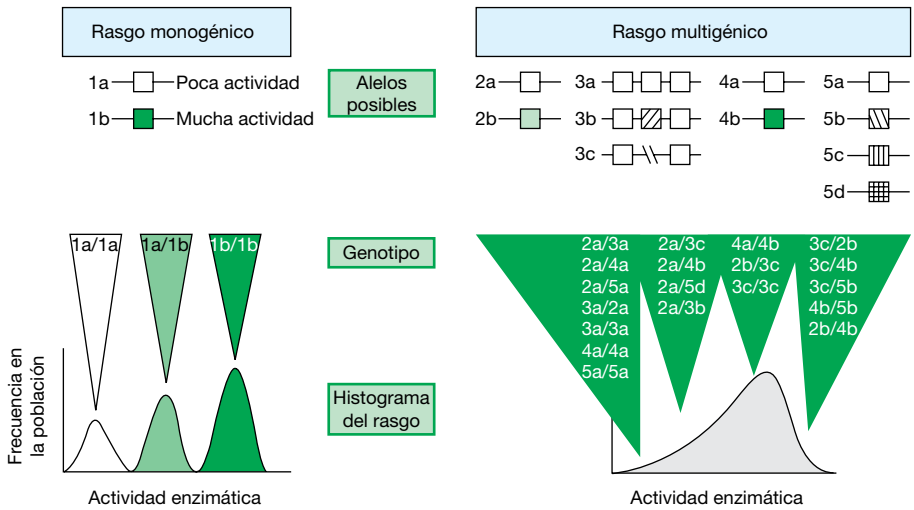


Figura 7-2 *Comparación de rasgos farmacogenéticos monogénicos y multigénicos.* Alelos posibles para un rasgo monogénico (*ángulo superior izquierdo*) en el cual un solo gen posee alelos de poca actividad (1a) y de gran actividad (1b). La distribución de frecuencia de un rasgo monogénico (*esquina inferior izquierda*) en la población que aquí se presenta como actividad enzimática, puede tener una distribución trimodal de frecuencia, entre actividad baja (homocigosidad de 1a), actividad intermedia (heterocigosidad de 1a y 1b) y gran actividad (homocigosidad en 1b); lo anterior es contrario a lo observado con los rasgos multigénicos (p. ej., una actividad es influida por incluso 4 genes distintos, que van del segundo al quinto); cada uno posee 2, 3, 4 alelos (a a d). El histograma de la población en cuanto actividad tiene un sesgo unimodal, sin diferencias precisas entre los grupos genotípicos. Múltiples combinaciones de alelos que codifican actividades pequeña y grande en varios de los genes pueden traducirse en fenotipos de actividad pequeña, mediana o grande.

ESTRATEGIAS DE ESTUDIOS DE UN GEN PARTICULAR Y DE TODO EL GENOMA

Después de identificar genes en las vías de respuesta medicamentosa, la siguiente fase en el diseño de un estudio farmacogenético para definir el vínculo con un gen particular es detectar los polimorfismos genéticos que posiblemente contribuyan a las respuestas terapéuticas, adversas o de ambos tipos, al medicamento. Se cuentan con varias bases de datos que contienen información sobre polimorfismos y mutaciones en los genes de humanos (cuadro 7-1) y que permiten al investigador estudiar cada gen en cuanto a polimorfismos notificados. Algunas bases de datos como Base de Conocimientos de Farmacogenética y Farmacogenómica (PharmGKB; *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base*) incluyen datos sobre fenotipos y también sobre genotipos.

En estudios de vínculos con algún gen particular o elegible se establecen jerarquías de genes específicos según la participación que tienen en la respuesta o la reacción adversa a un medicamento, y es importante escoger polimorfismos en tales genes para estudios de vinculación o asociación. Para esa finalidad se han establecido dos categorías de polimorfismos. La primera comprende aquellos que por sí mismos y de manera intrínseca no alteran el nivel de función o expresión de la proteína codificada (p. ej., una enzima que metaboliza al fármaco o a un receptor del mismo). Más bien, dichos polimorfismos están vinculados con un alelo variante o alelos que producen la función alterada. El segundo tipo de polimorfismo es el llamado causal que "precipita" directamente el fenotipo. Por ejemplo, un SNP causal puede cambiar un residuo aminoácido en un sitio que se conserve inalterable durante toda la evolución. Dicha sustitución puede originar una proteína que no sea funcional o cuya función haya disminuido. Si la información biológica señala que un polimorfismo particular altera la función, por ejemplo, las cuantificaciones similares de variantes no sinónimas, tal polimorfismo constituirá un elemento "elegible" excelente para utilizar en un estudio de vínculo o asociación. Cuando se desconocen SNP causales es posible tipificar SNP referenciales para que representen bloqueos importantes relativamente comunes de la variación dentro de un gen. Una vez que se sabe que SNP "referencial" está vinculado con un fenotipo de respuesta a medicamentos, habrá que identificar la variante o variantes causales que pudieran estar vinculadas con SNP referencial. La variante causal tal vez sea desconocida y por ello se necesita a veces establecer la secuencia del gen para identificar las posibles variantes causales, mismas que pueden identificarse como elementos adicionales por una resecuenciación profunda del gen.

ESTRATEGIAS DE TODO EL GENOMA Y OTRAS A GRAN ESCALA. Un posible inconveniente de la técnica de gen particular o elegible es que se pueden estudiar algunos genes equivocados. Las estrategias de todo el genoma, que utilizan conjuntos de expresión génica, rastreadores de todo el genoma o proteómicos, complementan y ayudan en la estrategia del gen único al realizar una revisión relativamente no sesgada del genoma para identificar genes que no se habían reconocido. Por ejemplo, RNA, DNA o una proteína de pacientes que muestran toxicidad inaceptable por un fármaco, se comparan con material idéntico de pacientes tratados de la misma manera que no mostraron signos de la toxicidad. Es posible identificar por medio de herramientas computacionales diferencias en la expresión génica, polimorfismos de DNA o cantidades relativas de proteínas en busca de polimorfismos de líneas germinativas, que permitan diferenciar el fenotipo. La expresión génica y las estrategias proteómicas tienen la ventaja de que la abundancia de la señal por sí misma puede reflejar de modo directo algunas de las variaciones genéticas importantes; sin embargo, los dos tipos de expresión reciben gran influencia de la selección del tipo tisular que posiblemente se pueda

Cuadro 7-1

Bases de datos que contienen información sobre la variación genética de humanos.

NOMBRE DE LA BASE DE DATOS	DESCRIPCION DEL CONTENIDO
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)	Datos de genotipo y fenotipo vinculados con la respuesta a fármacos.
EntrezSNP (Single Nucleotide Polymorphism) (dbSNP)	SNP y frecuencias.
Human Genome Variation Database (HGVbase)	Asociaciones de genotipo/fenotipo.
HuGE Navigator	Anotaciones de vínculos entre genotipo/fenotipo.
Online Mendelian Inheritance in Man	Genes humanos y trastornos genéticos.
International HapMap Project	Genotipos, datos de frecuencia/ligamiento de variantes en grupos étnicos/raciales.
UCSC Genome Browser	Secuencia del genoma humano; alelos variantes.
Genomics Institute of Novartis Research Foundation	Datos de expresión de genes humanos.
The Broad Institute Software	Instrumentos de información (programas) para el análisis de estudios genéticos.

conseguir, y obtenerlo de tejido importante; por ejemplo, quizá sea imposible obtener fragmentos de tejido encefálico para estudiar efectos tóxicos en el SNC. El DNA tiene la ventaja de que se puede obtener fácilmente y es independiente del tipo histológico, pero la mayor parte de la variación genómica no reside en los genes y el gran número de polimorfismos conlleva el peligro de *error de tipo 1* (detectar variaciones en los estudios de todo el genoma que generen resultados positivos falsos). Los problemas de la investigación actual incluyen la jerarquización en que las posibles variaciones diferenciadoras en los estudios en todo el genoma, de RNA, de DNA y proteínas, para centrarse en las más promisorias en cuanto a su futura utilidad farmacogenómica.

ESTUDIOS FUNCIONALES DE POLIMORFISMOS

En el caso de muchos de los polimorfismos, no se cuenta con información funcional. Por consiguiente, para escoger a aquellos que posiblemente sean causales, es importante saber anticipadamente si un polimorfismo puede ser consecuencia de un cambio en el nivel de expresión de una proteína o de una modificación en la función de esa sustancia, su estabilidad, o su localización subcelular. Una forma de obtener conocimientos sobre los efectos funcionales de los tipos de variaciones genómicas es buscar y revisar las mutaciones que se han vinculado con alguna enfermedad humana de tipo mendeliano. El mayor número de variaciones de DNA relacionadas con enfermedades o rasgos mendelianos incluyen las *mutaciones de aminoácido* y *mutaciones finalizadoras*, y le siguen en frecuencia las *deleciones.*

Los estudios de genómica funcional de diversas variantes de transportadores de membrana sugieren que las que alteran la función probablemente modifiquen un residuo aminoácido conservado durante la evolución y que se encuentran dentro de frecuencias bajas de alelos. Los datos en cuestión indican que SNP que alteran los residuos conservados durante la evolución son los más nocivos. Por ejemplo, el cambio de un aminoácido no cargado y no polar (Cys) por otro cargado (Arg) muy posiblemente afectará la función, que la sustitución de residuos que muestran mayor semejanza química (como el caso de Arg por Lys). Los datos sugieren que los SNP raros, cuando menos en la región codificante, posiblemente alteren la función.

Entre los primeros ejemplos farmacogenéticos identificados estuvo el de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD; *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), un rasgo monogénico ligado al X que origina anemia hemolítica grave en personas después de ingerir habas o algunos medicamentos, incluidos muchos antipalúdicos. G6PD normalmente aparece en los eritrocitos y facilita la regulación de los niveles de glutatión (GSH; *glutathione*), un antioxidante. Los antipalúdicos como la primaquina intensifican la fragilidad de los eritrocitos en personas con deficiencia de G6PD y originan anemia hemolítica grave. La gravedad del síndrome deficitario varía de una persona a otra y depende del aminoácido que ha variado en G6PD. La forma grave de la deficiencia proviene de cambios en los residuos altamente conservados en la evolución. En forma colectiva, los estudios de rasgos y polimorfismos mendelianos sugieren que los SNP no sinónimos que alteran residuos muy conservados entre las especies y los que resultan en cambios más radicales en la naturaleza del aminoácido, posiblemente sean los que tengan mayores posibilidades de causar cambios funcionales. *La información del cuadro 7-2 se puede usar como guía para establecer prioridades en los polimorfismos en estudios de asociación con posibles genes particulares.*

Ante el número cada vez mayor de SNP que se han identificado, se necesitan métodos computacionales para prever las consecuencias funcionales de SNP. Para este fin, se han creado algoritmos anticipatorios o para identificar sustituciones de aminoácidos que pueden ser perjudiciales. Los métodos en cuestión se han clasificado en dos grupos. El primer grupo se basa en comparaciones para secuencias solas, para identificar y destacar sustituciones con arreglo al grado de conservación en múltiples especies; se han utilizado diferentes matrices cuantitativas (p. ej.: BLOSUM62, SIFT y PolyPhen). El segundo grupo de métodos se basa en la cartografía de SNP en las estructuras proteínicas, además de comparaciones de secuencias. Por ejemplo, se han elaborado normas que clasifican los SNP en términos de su trascendencia en el plegamiento y la estabilidad de las proteínas originales o nativas, y también las formas de sus sitios de unión.

Se puede estudiar por técnicas celulares la actividad funcional de variantes de aminoácidos y muchas proteínas. Una fase inicial para definir la función de una variante no sinónima es aislar el gen variante o "construir" la variante por mutagénesis topoorientada, expresarla en células y comparar su actividad funcional con la de la proteína "de referencia" o la forma más común de ellas. En el caso de muchas proteínas, que incluyen enzimas, transportadores y receptores, se han definido por medio de estudios cinéticos los mecanismos por los que las sustituciones de aminoácidos alteran la función. La figura 7-3 incluye curvas simuladas que muestran el metabolismo de un sustrato por acción de variantes de dos aminoácidos de una enzima, y la forma genética más común de esta última.

A diferencia de los estudios con SNP en regiones codificantes, son más escasos los conocimientos respecto a SNP de la región no codificante. Los SNP identificados en estudios de vinculación de todo el genoma como propios de fenotipos clínicos que incluyeron los de respuesta medicamentosa se realizaron más bien en regiones no codificantes, en regiones intergénicas o intrónicas del genoma. Un ejemplo del profundo efecto funcional de SNP no codificante es CYP3A5; un SNP intrónico no codificante, frecuente en CYP3A5, explica su expresión polimórfica en humanos. SNP que origina la variación de la proteína CYP3A5 crea otro sitio de empalme con lo cual se obtiene un transcripto con un exón 3 de mayor tamaño, pero también la introducción de un codón de terminación temprana (figura 7-4).

Cuadro 7-2

Efecto funcional anticipable y riesgo relativo de que una variante altere la función de los tipos de SNP en el genoma humano.

TIPO DE VARIANTE	SITIO	FRECUENCIA EN EL GENOMA	RIESGO RELATIVO ANTICIPABLE DEL FENOTIPO	EFECTO FUNCIONAL
Mutación finalizadora	Región codificadora	Muy pequeña	Muy grande	Codón finalizador.
No sinónima Conservada durante la evolución	Región codificadora	Pequeño	Grande	Sustitución de AA que se conserva durante la evolución.
No sinónima No se conservó durante la evolución	Región codificadora	Pequeña	Pequeña o moderada	Sustitución de AA que no se conservó durante la evolución.
No sinónima Cambio de radicales químicos	Región codificadora	Pequeña	Moderada a grande	Sustitución de AA con diferencias químicas del original.
No sinónima Cambio químico pequeño o moderado	Región codificadora	Pequeña	Pequeña a grande	Sustitución de AA con semejanza química con el original.
Inserción/deleción	Región codificadora/ no codificadora	Pequeña	Pequeña a grande	Región codificadora: puede ocasionar desplazamiento de codones de lectura abierta.
Sinónima	Región codificadora	Mediana	Pequeña	Modifica la estabilidad o el empalme de mRNA.
Región reguladora	Promotor, 5′UTR, 3′UTR	Mediano	Pequeña a grande	Afecta al nivel de transcripto de mRNA al cambiar el índice o rapidez de transcripción o la estabilidad del transcripto.
Limites de intrón/exón	En término de ocho pares de bases del intrón	Pequeña	Grande	Puede afectar el empalme.
Intrónica	En plano profundo del intrón	Mediana	Se desconoce	Puede afectar los niveles de transcripción de mRNA por un mecanismo de intensificación.
Intergénica	Región no codificadora entre los genes	Grande	Se desconoce	

AA, aminoácido.

Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. Nat Rev Genet, 2002;3:391-397. Copyright 2002.

FENOTIPOS FARMACOGENÉTICOS

Los genes que podrían generar alguna respuesta terapéutica o adversa se dividen en tres categorías: *farmacocinéticos*, *receptores/molécula "blanco o efectora"* y *modificadores de la enfermedad.*

ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS. La variabilidad dentro de la línea germinativa en el caso de genes que codifican determinantes de la farmacocinética de un producto, en particular enzimas metabolizantes y transportadores, modifica las concentraciones del medicamento y en consecuencia los factores

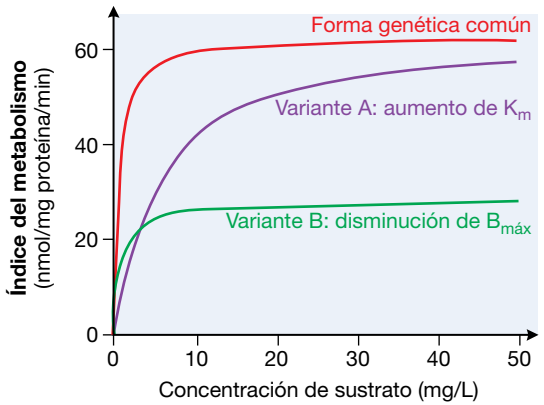


Figura 7-3 *Curvas de dependencia de la concentración en que se observa el índice de metabolismo de un sustrato hipotético por la forma genética común de una enzima y dos variantes no sinónimas.* La variante A presenta incremento de K_m y posiblemente traduce un cambio en el sitio de unión con sustrato, de la proteína, por el aminoácido sustituido. La variante B presenta un cambio en el índice máximo de metabolismo ($V_{máx}$) del sustrato; lo anterior puede provenir de un menor nivel de expresión de la enzima.

determinantes de las respuestas medicamentosas terapéuticas y adversas (cuadro 7-3). Enzimas y transportadores múltiples pueden participar en la farmacocinética de un solo medicamento. Se identificó que algunos polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos resultaron ser variaciones de un rasgo fenotípico monogénico.

Por ejemplo se ha demostrado que un número grandísimo de fármacos (según cálculos, 15-25% de todos los medicamentos en uso) son sustratos de CYP2D6 (consúltese el cuadro 7-3 y la figura 6-3A). Las consecuencias fenotípicas de las deficiencias del fenotipo CYP2D6 incluyen un mayor riesgo de efectos tóxicos de productos antidepresivos o antipsicóticos (catabolizados por dicha enzima); ausencia de efectos analgésicos de la codeína (anabolizados por la enzima) y el hecho de que no se active el tamoxifeno, con lo cual surge un riesgo mayor de recidiva o recaída del cáncer de mama. En cambio, el fenotipo ultrarrápido tiene entre sus características la eliminación extraordinariamente expedita, y con ello los antidepresivos pierden eficacia.

Una variante de la región promotora en la enzima UGT1A1 que es UGT1A1*28, que posee TA adicional en comparación con la forma más común del gen, se ha vinculado con una mayor rapidez o índice de transcripción de *UGT1A1* y una menor actividad de glucuronidación de la enzima. Esta menor actividad se vinculó con niveles mayores del metabolito activo SN38 del *irinotecán*, agente antineoplásico (capítulo 6), lo cual se acompaña de un mayor riesgo de toxicidad (figuras 6-5 y 6-6). CYP2C19, llamado históricamente mefenilhidantoinato hidroxidasa, presenta variabilidad farmacocinética penetrante y sólo unos cuantos SNP causan la mayor parte del fenotipo metabolizador lento y deficiente. El fenotipo deficiente es mucho más común en poblaciones chinas y japonesas. CYP2C19 inactiva algunos inhibidores de la bomba de protones, incluidos el omeprazol y el lanzoprazol; por tal razón los individuos deficientes tienen una mayor exposición al fármaco original activo, un efecto farmacodinámico mucho mayor (pH gástrico más alto o alcalino) y una mayor probabilidad de curación de la úlcera estomacal que los sujetos heterocigotos u homocigotos de tipo "original".

Los polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos alteran la posología de la warfarina. Dicho anticoagulante es catabolizado por CYP2C19 y su acción depende en parte del nivel basal de vitamina K reducida (catalizada por la epoxidorreductasa de vitamina K; figuras 7-5 y 30-6). Son frecuentes los polimorfismos inactivadores en *CYP2C9*, y 2 a 10% de muchas poblaciones son homocigotas en cuanto a variantes de poca actividad y en estas situaciones hay una menor eliminación de warfarina, un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas y necesidades menores de dosis (cuadro 30-2). En combinación con la definición del genotipo de un polimorfismo común en *VKORC1*, la variación hereditaria de los dos genes origina 20 a 60% de la variabilidad en las dosis de warfarina necesarias para obtener el nivel buscado de coagulación.

ALTERACIONES EN EL RECEPTOR/EFECTOR DE FÁRMACOS. Los productos génicos que constituyen las moléculas en que actúan directamente los fármacos tienen una intervención decisiva en la farmacogenética. Variantes muy penetrantes con profundas consecuencias funcionales en algunos genes pueden ocasionar fenotipos patológicos que confieren una "tensión selectiva" negativa; es posible conservar variaciones

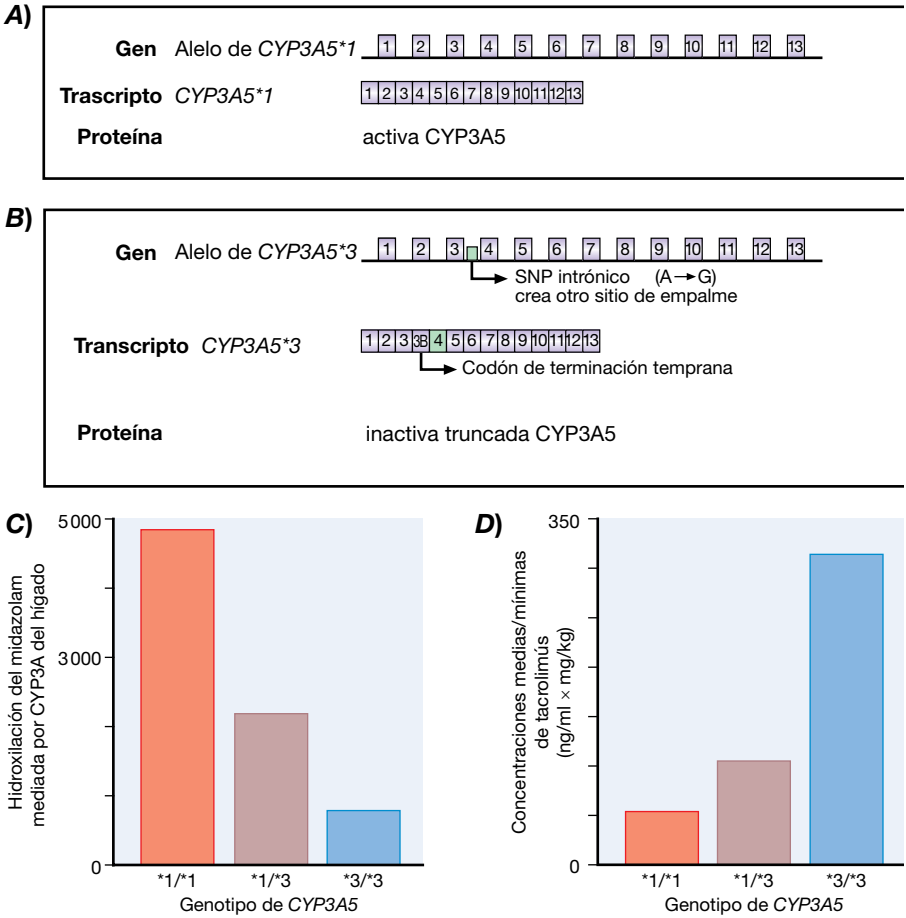


Figura 7-4 *Un SNP intrónico puede afectar el empalme y explicar la expresión polimórfica de CYP3A5.* Un polimorfismo común (A > G) en el intrón 3 de CYP3A5 define los genotipos que corresponden al alelo de CYP3A5*1 de tipo 1 original, o del alelo de CYP3A5*3 no funcional variante; dicho SNP intrónico crea otro sitio de empalme, lo cual ocasiona la producción de otro transcripto de CYP3A5 que posee un intrón adicional 3B (conjunto **B**), con un codón de terminación temprana y proteína CYP3A5 truncada. El gen de tipo "original" (más común en poblaciones africanas que en las de raza blanca o asiática) origina la producción de una proteína CYP3A5 activa (conjunto **A**); la variante *3 origina una proteína truncada e inactiva. Por todo lo expresado, disminuye *in vitro* el metabolismo de los sustratos de CYP3A5 (conjunto **C**), y las concentraciones de tales medicamentos en la sangre son mayores *in vivo* (conjunto **D**) para aquellos con el alelo *3,que para los que tienen el alelo *1.

más sutiles en los mismos genes en la población sin ocasionar enfermedad, pero, a pesar de todo, causar variación en la respuesta a medicamentos.

Por ejemplo, la inactivación completa por medio de raras mutaciones puntuales en la metilentetrahidrocolato reductasa (MTHFR; *methylenetetrahydrofolate reductase*) ocasiona profundo retraso psíquico, enfermedades cardiovasculares y una duración más breve de la vida. Por lo contrario, SNP 677C→T origina una sustitución de aminoácido que se perpetúa en la población con elevada frecuencia (frecuencia en casi todas las poblaciones de sujetos blancos = 0.4%) y se acompaña de una actividad de MTHFR levemente menor (cerca de 30% menos que el alelo de 677C), e incrementos modestos pero significativamente altos en las concentraciones de homocisteína plasmática (cerca de 25% mayores). Dicho polimorfismo no altera la farmacocinética del medicamento sino que al parecer modula la farmacodinámica, para predisponer a que surjan efectos tóxicos contra el metrotexato, producto antifolato en el tubo digestivo, entre quienes reciben blastos en transplante.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DEL METOTREXATO. La vía del metotrexato comprende polimorfismos en el metabolismo, transporte, modificadores y efectores del fármaco. Dicho medicamento es un sustrato de transpor-

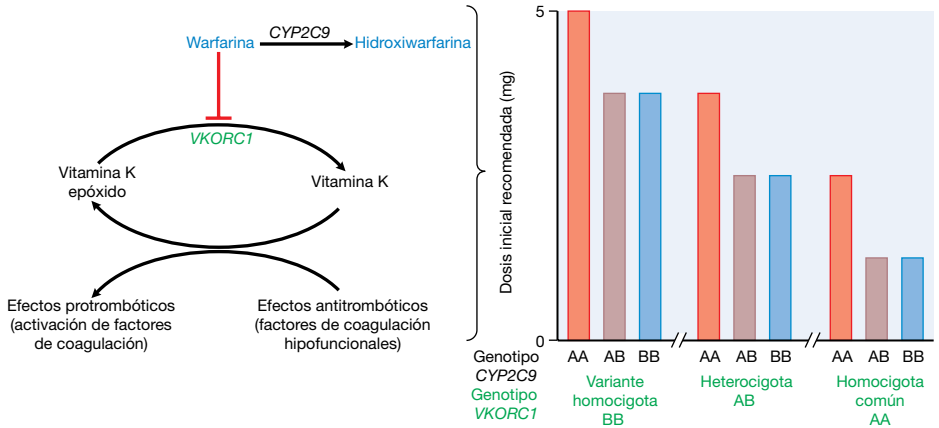


Figura 7-5 *Farmacogenética de la posología de la warfarina.* La warfarina es metabolizada por *CYP2C9* hasta la forma de metabolitos inactivos y ejerce su efecto anticoagulante en parte por inhibición de *VKORC1* (vitamina K epóxido hidrolasa) enzima necesaria para la reducción de la forma de vitamina K inactiva, en activa. Los polimorfismos comunes en ambos genes *CYP2C9* y *VKORC1* influyen en la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina, respectivamente, al grado de modificar las dosis terapéuticas medias para la población de dicho anticoagulante necesario para conservar el grado deseado de anticoagulación (que se mide a menudo por la razón normalizada internacional [INR] en sangre), y para llevar al mínimo el riesgo de que la anticoagulación sea demasiado escasa (trombosis) o excesiva (hemorragia). Consúltese también la figura 30-6 y el cuadro 30-2.

tadores y enzimas anabolizantes y modifica su farmacocinética intracelular, y está sujeto a polimorfismos comunes. Algunas de las moléculas efectoras directas (hidrofolato reductasa, purina transformilasas y timidilato sintasa [TYMS; *thymidylate synthase*]) también pueden presentar polimorfismos comunes. Una indel polimórfico en *TYMS* (comparación de dos repeticiones de un par de 28 bases en el intensificador en comparación con tres repeticiones) modifica el grado de expresión enzimática de células normales y neoplásicas. El polimorfismo de *TYMS* puede afectar los efectos tóxicos y la eficacia de antineoplásicos (como el caso del fluorouracilo y el metotrexato) que tienen como molécula efectora TYMS. Por todo lo comentado, sólo se puede conocer la contribución genética a la variabilidad en la farmacocinética y la farmacodinámica del metotrexato por medio de la valoración de genotipos en diferentes loci.

OTROS EJEMPLOS DE POLIMORFISMOS EN EL SITIO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS. Se ha demostrado que muchos polimorfismos en el sitio de acción de fármacos permiten anticipar la reactividad del paciente a los medicamentos (cuadro 7-3). Los polimorfismos del receptor de serotonina permiten prever no sólo la sensibilidad del paciente a los antidepresivos, sino el riesgo global de depresión. Se han vinculado los polimorfismos del receptor β adrenérgico con la sensibilidad del asma a los fármacos; la función renal después de usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE; *angiotensin-converting enzyme*) y la frecuencia cardiaca después del uso de antagonistas β (bloqueantes). Los polimorfismos en la HMG-CoA reductasa han sido relacionados con el grado de acción hipolipemiante después de uso de estatínicos (capítulo 31) y la magnitud de los efectos positivos en las lipoproteínas de alta densidad en mujeres que reciben estrógeno como producto de reposición. Los polimorfismos de canales iónicos han sido vinculados con el riesgo de arritmias cardiacas en presencia y ausencia de elementos "estimulantes" de fármacos.

ENFERMEDADES QUE MODIFICAN POLIMORFISMOS. Algunos genes pudieran participar en la enfermedad primaria en tratamiento, pero no interactúan de manera directa con el fármaco. Los polimorfismos del modificador son importantes por el riesgo de novo de algunos fenómenos y por el peligro de trastornos farmacógenos inmediatos.

Por ejemplo, el polimorfismo del *MTHFR* se ha vinculado con homocisteinemia, situación que a la vez influye en el riesgo de trombosis. El riesgo de trombosis farmacógena depende no sólo del uso de productos protrombóticos sino también de la predisposición ambiental y genética para tal problema, que puede ser alterado por los polimorfismos de la línea germinativa en *MTHFR,* factor V y protrombina. Los polimorfismos en cuestión no actúan directamente en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de los productos protrombóticos como los glucocorticoides, los estrógenos y la asparraginasa, pero puede modificar el riesgo del trastorno fenotípico (trombosis) en la presencia del medicamento. De manera similar, los polimorfismos en los canales iónicos (como *HERG,* KvLQT1, Mink y *MiRP1*) pueden afectar el riesgo global de arritmias cardiacas, riesgo que a veces es agravado por un fármaco que prolongue el intervalo QT en las mismas circunstancias (consumo de antibióticos macrólidos; antihistamínicos).

CÁNCER COMO CASO ESPECIAL. La farmacogenética de antineoplásicos muestra el aspecto poco común de que los tumores presenten mutaciones somáticamente adquiridas además de la variación primaria de línea germinativa, del hospedador. Por esa razón, la eficacia de algunos antineoplásicos depende de los mecanismos genéticos del hospedador y del propio tumor.

Por ejemplo, el cáncer no microcítico del pulmón es tratado con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR; epidermal growth factor receptor*), gefitinib. Las personas cuyo tumor muestra mutaciones activadoras del dominio de tirosina cinasa de *EGFR* al parecer reaccionan mejor al gefitinib que las que no tienen tales mutaciones. Las mujeres con cáncer mamario con expresión del antígeno HeR2 (como un cambio genético adquirido) muestran mayor propensión a beneficiar del anticuerpo trastuzumab, que aquellas que no tienen la expresión de dicho antígeno y ello ocasiona la "modificación" frecuente del tratamiento antineoplásico en mujeres con cáncer mamario basado en la genética tumoral. Algunas alteraciones genéticas afectan al tumor y al hospedador: la presencia de dos copias de un polimorfismo, la repetición del intensificador de TYMS en vez de tres copias, agrava el riesgo de efectos tóxicos en el hospedador, pero también mejora las posibilidades de susceptibilidad del tumor a la acción de los inhibidores de la timidilato sintasa.

FARMACOGENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Es necesario contar con tres tipos principales de pruebas para así afirmar la presencia de un polimorfismo en la atención de pacientes:

1. *Técnicas de detección histológica de varias personas que liguen el polimorfismo con un rasgo.*
2. *Estudios funcionales preclínicos complementarios que denoten que muy probablemente el polimorfismo está vinculado con el fenotipo.*
3. *Múltiples estudios de apoyo, de vínculo del fenotipo/genotipo clínico.*

Casi todos los estudios de posología de medicamentos se basan en la dosis "promedio" poblacional de dichos productos. Suelen aceptarse en los ajustes posológicos las modificaciones de dosis, tomando en cuenta variables como la disfunción renal o hepática. A pesar de que puede haber muchos ejemplos de efectos significativos de los polimorfismos en la biotransformación y eliminación de fármacos (p. ej., el cuadro 7-3), los clínicos demuestran enorme vacilación para ajustar las dosis con base en datos de estudios genéticos, que basarse en medidas clínicas indirectas de la función renal y hepática. La frecuencia de polimorfismos funcionalmente importantes denota que es posible que la complejidad de la posología aumente sustancialmente en la era posgenómica. Incluso si cada fármaco poseyera sólo un polimorfismo importante por considerar, al elaborar su posología la escala de complejidad sería grande. Es mucha la utilidad posible de la farmacogenética para utilizar la farmacoterapia. Con la incorporación incesante de la farmacogenética en investigaciones en humanos, terminarán por ser identificados genes y polimorfismos importantes y los datos demostrarán si la individualización posológica mejorará los resultados y disminuirá el número de reacciones adversas, a corto y largo plazos.

Existen recursos útiles que permiten a los clínicos obtener información sobre farmacogenética (cuadro 7-1). En Estados Unidos y otros países la aprobación de leyes para evitar la discriminación genética podría aplacar las dudas y preocupaciones de que los datos genéticos incorporados en los expedientes clínicos podrían tener efectos perjudiciales en personas con genotipos "desfavorables".

Cuadro 7-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a fármacos.

PRODUCTO GÉNICO (*GEN*)	FÁRMACOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
Metabolismo y transporte de fármacos		
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina,[a] difenilhidantoinato, antiinflamatorios no esteroides	Efecto anticoagulante de la warfarina.
CYP2C19	Metilfenilhidantoinato, omeprazol, voriconazol,[a] hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanilo, difenilhidantoinato, clopidogrel	Respuesta de la úlcera péptica al omeprazol; trastornos cardiovasculares agudos después del clopidogrel.

(*continúa*)

Cuadro 7-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a fármacos (*continuación*).

PRODUCTO GÉNICO (*GEN*)	FÁRMACOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
CYP2D6	Antagonistas β, antidepresivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, atomoxetina,[a] dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxan, *N*-propilajmalina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, tamoxifeno	Discinesia tardía por acción de antipsicóticos; efectos narcóticos adversos, eficacia de la codeína, necesidad de modificar las dosis de imipramina, efecto antagonista β; cáncer de mama.
CYP3A4/3A5/3A7	Macrólidos, ciclosporinas, tacrolimús, antagonistas de canales de Ca^{2+}, midazolam, terfenadina, lidocaína, dapsona, quinidina, triazolam, etopósido, tenipósido, lovastatina, alfentanilo, tamoxifeno, corticoesteroides	Eficacia de los efectos inmunodepresores del tacrolimús.
Dihidropirimidina desoxigenasa	Fluorouracilo, capecitabina[a]	Toxicidad del 5-fluorouracilo.
N-Acetiltransferasa (*NAT2*)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a las sulfonamidas; toxicidad por amonafida; lupus inducido por hidralacina; neurotoxicidad por isoniacida.
Glutation transferasas (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*)	Algunos agentes antineoplásicos	Menor respuesta contra el cáncer mamario, mayor toxicidad y respuesta peor en la leucemia mielógena aguda.
Tiopurina metiltransferasa (*TPMT*)	Mercaptopurina,[a] tioguanina,[a] azatriopina[a]	Toxicidad y eficacia de la tiopurina; riesgo de segundo cáncer.
UDP-glucuronosil-transferasa (*UGT1A1*)	Irinotecan[a], bilirrubina	Toxicidad del irinotecan.
P-glucoproteína (*ABCB1*)	Antineoplásicos naturales, inhibidores de proteasas de VIH, digoxina	Menor respuesta de CD4 en personas infectadas por VIH; disminución de AUC de digoxina; resistencia a antiepilépticos.
UGT2B7	Morfina	Niveles plasmáticos de morfina.
Transportador de anión orgánico (*SLCO1B1*)	Estatínicos, metotrexato, inhibidores de ACE	Niveles plasmáticos de estatínicos, miopatía; niveles plasmáticos de metotrexato, mucositis.
COMT	Levodopa	Intensificación del efecto medicamentoso.
Transportador del catión orgánico (*SLC22A1*, *OCT1*)	Metformina	Efecto farmacológico y farmacocinética.
Transportador del catión orgánico (*SLC22A2*, *OCT2*)	Metformina	Eliminación por riñones.
Transportador catiónico orgánico nuevo (*SLC22A4*, *OCTN1*)	Gabapentina	Eliminación por riñones.
CYP2B6	Ciclofosfamida	Insuficiencia ovárica.

(*continúa*)

Cuadro 7-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a fármacos (*continuación*).

PRODUCTO GÉNICO (*GEN*)	FÁRMACOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
Moléculas efectoras y receptores		
Enzima conversora de angiotensina (ACE)	Inhibidores de ACE (como enalaprilo)	Efectos renoprotectores, hipotensión, disminución de la masa de ventrículo izquierdo, tos.
Timidilato sintasa	5-fluorouracilo	Respuesta del cáncer colorrectal.
Receptor de quimocina 5 (CCR5)	Antirretrovirales, interferón	Respuesta antiviral.
Receptor adrenérgico β_2 (*ADBR2*)	Antagonistas β_2 (como albuterol, terbutalina)	Broncodilatación, susceptibilidad a la desensibilización inducida por agonistas, efectos cardiovasculares (como aceleración de la frecuencia cardiaca, índice cardiaco, vasodilatación periférica).
Receptor adrenérgico β_1 (*ADBR1*)	Antagonistas β_1	Tensión arterial y frecuencia cardiaca después de antagonistas β_1.
5-lipoxigenasa (ALOX5)	Antagonistas del receptor de leucotrieno	Respuesta del asma.
Receptores dopamínicos (D_2, D_3, D_4)	Antipsicóticos (como haloperidol, clozapina, tioridazina, nemonaprida)	Respuesta antipsicótica (D_2, D_3, D_4). discinecia tardía inducida por antipsicóticos (D_3) y acatisia aguda (D_3); hiperprolactinemia en mujeres (D_2).
Receptor α de estrógeno	Reposición hormonal con estrógenos	Lipoproteína de colesterol de alta densidad.
Transportador de serotonina (5-HTT)	Antidepresivos (como clomipramina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina)	Efectos de clozapina, neurotransmisión de 5-HT respuesta antidepresora.
Receptor de serotonina ($5\text{-}HT_{2A}$)	Antipsicóticos	Respuesta antipsicótica de clozapina; discinesia tardía, respuesta antidepresora de paroxetina, discriminación medicamentosa.
HMG-CoA reductasa	Pravastatina	Disminución del nivel sérico de colesterol.
Vitamina K oxidorreductasa (VKORC1)	Warfarina[a]	Efecto anticoagulante; riesgo de hemorragia.
Receptor de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1)	Glucocorticoides	Broncodilatación, osteopenia.
Receptor de rianodina (RYR1)	Anestésicos generales	Hipertermia maligna.
Modificadores		
Adducina	Diuréticos	Infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, tensión arterial.
Apolipoproteína E	Estatínicos (como la simvastatina), tacrina	Hipolipemiantes; mejoría clínica en enfermedad de Alzheimer.

(*continúa*)

Cuadro 7-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a fármacos (*continuación*).

PRODUCTO GÉNICO (*GEN*)	FÁRMACOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
Antígeno leucocítico humano	Abacavir, carbamazepina, difenilhidantoína	Reacciones de hipersensibilidad.
Deficiencia de G6PD	Rasburicasa,[a] dapsona[a]	Metahemoglobulinemia.
Proteína de transferencia del éster de colesterilo	Estatínicos (como pravastatina)	Lentifica la evolución de la ateroesclerosis.
Canales iónicos (*HERG*, *KvLqT1*, *Mink*, *MiRP1*)	Eritromicina, cisaprida, claritromicina, quinidina	Mayor riesgo de taquicardia polimórfica inducida por fármacos; prolongación del intervalo QT.
Metilguanina-metiltransferasa	Agentes metilantes de DNA	Respuesta del glioma a la quimioterapia.
Parkin	Levodopa	Respuesta de la enfermedad de Parkinson.
MTHFR	Metotrexato	Toxicidad del tubo digestivo.
Protrombina, Factor V	Anticonceptivos orales	Riesgo de trombosis venosa.
Stromelysin-1	Estatínicos (como la pravastatina)	Disminución en la frecuencia de trastornos cardiovasculares agudos y en angioplastia de repetición.
Inosina trifosfatasa (ITPA)	Azatioprina, mercaptopurina	Mielosupresión.
Receptor de vitamina D	Estrógeno	Densidad de minerales en hueso.

[a]La información sobre posología basada en genética, reacciones adversas o investigaciones se agregaron a la información sobre fármacos aprobada por FDA. (Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: Dream or reality? Pharmacogenomics, 2007, 8:1449-1459.)

8 capítulo Neurotransmisión: los sistemas nervioso autónomo y somático motor

ANATOMÍA Y FUNCIONES GENERALES

El sistema nervioso autónomo (SNA), también llamado *sistema nervioso visceral*, *vegetativo* o *involuntario*) regula las funciones autónomas que ocurren sin el control consciente. En la periferia, consiste en nervios, ganglios y plexos que inervan el corazón, vasos sanguíneos, glándulas y otras vísceras, además del músculo liso en varios tejidos.

DIFERENCIAS ENTRE LOS NERVIOS AUTÓNOMOS Y LOS SOMÁTICOS

- Los *nervios eferentes* del SNA se distribuyen en todas las estructuras inervadas del cuerpo, salvo el músculo estriado, que está inervado por los *nervios somáticos*.
- Las uniones sinápticas más distales en el reflejo autónomo se producen en los *ganglios* situados *fuera del eje cerebroespinal*. Los nervios somáticos no contienen *ganglios* periféricos y las sinapsis se localizan *dentro del eje cerebroespinal*.
- Muchos nervios autónomos forman extensos plexos periféricos; el sistema somático carece de estas redes.
- Por lo general, los nervios autónomos posganglionares tienen fibras *no mielinizadas*; los nervios motores hacia los músculos esqueléticos están *mielinizados*.
- Cuando los nervios eferentes espinales se interrumpen, el músculo liso y las glándulas casi siempre conservan cierto grado de actividad espontánea, mientras que los músculos esqueléticos *desnervados* se paralizan.

FIBRAS AFERENTES VISCERALES. Las fibras aferentes de las estructuras viscerales son el primer vínculo en los arcos reflejos del sistema autónomo. Con ciertas excepciones, como los reflejos axónicos locales, la mayoría de los reflejos viscerales están mediados por el sistema nervioso central (SNC).

La información sobre el estado de las vísceras se transmite al SNC a través de dos sistemas sensitivos principales: el sistema *sensitivo visceral de pares craneales (parasimpáticos)* y el sistema *aferente visceral espinal (simpático)*. El sistema sensitivo visceral craneal transmite sobre todo *información de mecanorreceptores* y *quimiorreceptores*, mientras que las aferentes del sistema visceral espinal transmiten principalmente sensaciones relacionadas con la *temperatura* y la *lesión tisular* de origen mecánico, químico o térmico.

La información sensitiva visceral craneal llega al SNC a través de cuatro pares craneales: los nervios trigémino (V), facial (VII), glosofaríngeo (IX) y vago (X). Estos cuatro pares craneales transmiten información sensitiva visceral de la parte interna de la cara y la cabeza (V); la lengua (gusto, VII); el paladar duro y la parte superior de la bucofaringe (IX), y el cuerpo carotídeo, parte inferior de la bucofaringe, laringe, tráquea, esófago y órganos torácicos y abdominales (X), salvo por las vísceras pélvicas. Las vísceras pélvicas están inervadas por nervios derivados del segundo al cuarto segmentos espinales sacros. Las aferentes viscerales de estos cuatro pares craneales terminan en el *núcleo del tracto solitario*.

Las aferentes sensitivas de las vísceras también entran al SNC por los nervios espinales y transmiten información sobre la temperatura y señales viscerales nociceptivas causadas por estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Las fibras quimiosensibles de los músculos se originan en todos los niveles espinales, mientras que las aferentes sensitivas viscerales simpáticas casi siempre derivan de los segmentos torácicos, donde se encuentran las neuronas preganglionares simpáticas. Todavía no se hace una caracterización inequívoca de los neurotransmisores que median las señales de las fibras sensitivas. La sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gen-related peptide*) son los neurotransmisores más probables como prospectos para comunicar los estímulos nociceptivos de la periferia. Las neuronas sensitivas también contienen somatostatina (SST), el polipéptido intestinal vasoactivo

(VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) y la colecistocinina (CCK). Parece que el ATP actúa como neurotransmisor en ciertas neuronas sensitivas. Las encefalinas, presentes en las interneuronas de la médula espinal dorsal, tienen efectos antinociceptivos presinápticos y postsinápticos para inhibir la liberación de la sustancia P. Los aminoácidos estimulantes glutamato y aspartato también tienen funciones centrales en la transmisión de las respuestas sensitivas a la médula espinal. En el capítulo 14 se describen estos transmisores y sus vías de señalización.

DIVISIONES DEL SISTEMA AUTÓNOMO PERIFÉRICO. El SNA tiene dos grandes divisiones: la *simpática* y la *parasimpática* (figura 8-1).

El neurotransmisor de todas las fibras autónomas preganglionares, de la mayoría de las fibras parasimpáticas posganglionares y unas cuantas fibras simpáticas posganglionares es la *acetilcolina* (ACh). Algunos nervios parasimpáticos posganglionares utilizan *óxido nítrico* (NO) y se refieren como *nitrérgicas*. La mayoría de las fibras simpáticas posganglionares son *adrenérgicas*, su transmisor es la *noradrenalina* (NE, *norepinephrine*). Los términos *colinérgica* y *adrenérgica* describen a las neuronas que liberan ACh o NE, respectivamente. La sustancia P y el glutamato también median muchos impulsos aferentes.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO. Las células que dan origen a las fibras preganglionares de esta división se encuentran sobre todo en las columnas intermediolaterales de la médula espinal y se extienden desde el primer segmento torácico al segundo o tercer segmentos lumbares. Los axones de estas células trascurren en los nervios radiculares anteriores (ventrales) y establecen sinapsis con neuronas situadas en los ganglios simpáticos fuera del eje cerebroespinal. Los ganglios simpáticos se encuentran en tres sitios: paravertebral, prevertebral y terminal.

Los 22 pares de ganglios simpáticos paravertebrales forman las cadenas laterales a ambos lados de la columna vertebral. Los ganglios están conectados entre sí por troncos nerviosos y con los nervios espinales mediante las *ramas comunicantes*. Las ramas blancas llevan las fibras mielinizadas preganglionares que salen de la médula espinal por las raíces de los nervios espinales anteriores. Las ramas grises llevan las fibras posganglionares de nuevo a los nervios espinales para su distribución en las glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y a los vasos sanguíneos del músculo esquelético y la piel. Los ganglios prevertebrales se encuentran en el abdomen y la pelvis, cerca de la superficie de la columna vertebral; los principales son los ganglios celiaco (solar), mesentérico superior, aorticorrenal y mesentérico inferior. Los ganglios terminales son pocos, se encuentran cerca de los órganos que inervan e incluyen ganglios conectados con la vejiga urinaria y el recto, además de los ganglios cervicales en la región del cuello. Asimismo, los ganglios intermediarios pequeños se encuentran fuera de la cadena vertebral convencional, sobre todo en la región toracolumbar. Su número y localización son variables, pero casi siempre están cerca de las ramas comunicantes y las raíces de los nervios raquídeos anteriores.

Las fibras preganglionares de la médula espinal pueden establecer sinapsis con las neuronas de más de un ganglio simpático. Sus principales ganglios de terminación no siempre corresponden al nivel original por el que la fibra preganglionar sale de la médula espinal. Muchas de las fibras preganglionares del quinto al último segmento torácico pasan por los ganglios paravertebrales para formar los nervios esplácnicos. La mayoría de las fibras nerviosas esplácnicas no establecen sinapsis hasta que llegan al ganglio celiaco; otras inervan de manera directa la médula suprarrenal (más adelante).

Las fibras preganglionares que nacen de los ganglios simpáticos inervan las estructuras viscerales del tórax, abdomen, cabeza y cuello. El tronco y las extremidades están inervados por fibras simpáticas de los nervios raquídeos. Los ganglios prevertebrales contienen cuerpos celulares cuyos axones inervan las glándulas y músculo liso de las vísceras abdominales y pélvicas. Muchas de las fibras simpáticas torácicas superiores de los ganglios vertebrales forman plexos terminales, como los plexos cardiaco, esofágico y pulmonar. La distribución simpática en la cabeza y cuello (funciones vasomotora, midriática, secretoria y pilomotora) se produce a través de la cadena simpática cervical y sus tres ganglios. Todas las fibras posganglionares de esta cadena nacen de los cuerpos celulares situados en estos tres ganglios; todas las fibras preganglionares se originan en los segmentos torácicos superiores de la médula espinal, no hay fibras simpáticas que salgan del SNC por arriba del primer segmento torácico.

Desde el punto de vista farmacológico, las células cromafines de la médula suprarrenal parecen una colección de células nerviosas simpáticas posganglionares. Las fibras preganglionares típicas que liberan acetilcolina inervan estas células cromafines, lo que estimula la liberación de epinefrina (EPI, *epinephrine*), a diferencia de la NE liberada por las fibras simpáticas posganglionares.

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO. El sistema nervioso parasimpático consiste en fibras preganglionares que se originan en el SNC y sus conexiones posganglionares. Las regiones de origen central son el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y la parte sacra de la médula espinal. La señal eferente mesencefálica, o tectorial, consiste en fibras que nacen en el núcleo de Edinger-Westphal del tercer par craneal

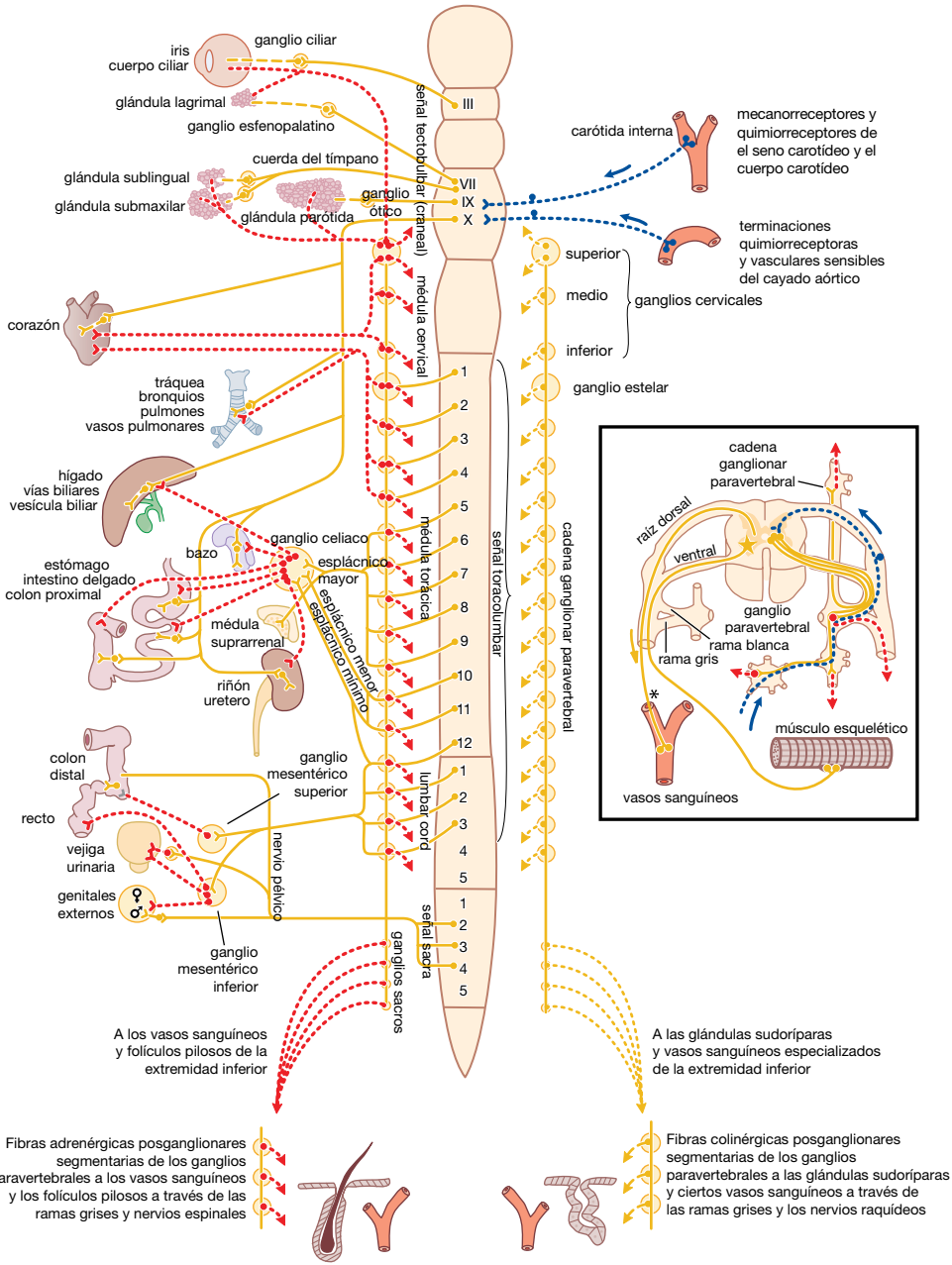


Figura 8-1 *El sistema nervioso autónomo. Amarillo*, colinérgico; *rojo*, adrenérgico; *azul punteado*, aferente visceral; *líneas continuas*, preganglionar; *líneas discontinuas*, posganglionar. El *rectángulo* a la derecha muestra los detalles más finos de las ramificaciones de las fibras adrenérgicas en cualquier segmento determinado de la médula espinal, el trayecto de los nervios aferentes viscerales, la naturaleza colinérgica de los nervios motores somáticos al músculo esquelético y la naturaleza colinérgica supuesta de las fibras vasodilatadoras en las raíces dorsales de los nervios raquídeos. El asterisco (*) indica que no se sabe si estas fibras vasodilatadoras son motoras o sensitivas o dónde se sitúan sus cuerpos celulares.

y se dirigen al ganglio ciliar en la órbita. La señal eferente bulbar consiste en los componentes parasimpáticos de los pares craneales VII, IX y X.

Las fibras del VII par craneal (facial) forman la cuerda del tímpano, que inerva los ganglios situados en las glándulas submaxilares y sublinguales. También forman el nervio petroso superficial mayor, que inerva el ganglio esfenopalatino. Los componentes autónomos del par craneal IX (glosofaríngeo) inervan los ganglios óticos. Las fibras parasimpáticas posganglionares de estos ganglios inervan el esfínter del iris (músculo constrictor de la pupila), el músculo ciliar, las glándulas salivales, glándulas lagrimales y las glándulas mucosas de la nariz, boca y faringe. Estas fibras también incluyen nervios vasodilatadores en los mismos órganos. El par craneal X (vago) nace en el bulbo raquídeo y contiene fibras preganglionares, la mayoría de las cuales no hace sinapsis hasta que llegan a los múltiples ganglios pequeños situados justo sobre o dentro de las vísceras torácicas y abdominales. En la pared intestinal, las fibras vagales terminan alrededor de las células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso. *Por tanto, en la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, las fibras preganglionares son muy largas, mientras que las posganglionares son muy cortas*. El nervio vago también lleva un número mucho mayor de fibras aferentes (pero al parecer, ninguna fibra para el dolor) de las vísceras al bulbo raquídeo. La parte eferente parasimpática sacra consiste en axones de las células en el segundo, tercero y cuarto segmentos de la médula sacra que continúan como fibras preganglionares para formar los nervios pélvicos (*nervios erectores*). Estos establecen sinapsis en los ganglios terminales, cercanos o dentro de la vejiga, recto y órganos sexuales. Las ramas eferentes del vago y sacras aportan fibras motoras y secretoras a los órganos torácicos, abdominales y pélvicos (figura 8-1).

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO. Los procesos de mezcla, propulsión y absorción de nutrientes en el tubo digestivo están controlados por el *sistema nervioso entérico* (SNE). El SNE consiste en neuronas sensitivas aferentes y varios nervios motores e interneuronas que se organizan en dos plexos nerviosos: el *plexo mientérico (de Auerbach)* y *el plexo submucoso (de Meissner)*.

El plexo mientérico, situado entre las capas musculares longitudinal y circular, tiene un papel importante en la contracción y relajación del músculo liso gastrointestinal. El *plexo submucoso* participa en la función secretora y absorbente del epitelio GI, el flujo sanguíneo local y las actividades neuroinmunitarias. El SNE incorpora componentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, y tiene conexiones con nervios sensitivos mediante los ganglios espinales y el ganglio inferior del nervio vago (figura 46-1). Las señales preganglionares parasimpáticas llegan al tubo digestivo a través del nervio vago y los nervios pélvicos. La ACh liberada de las *neuronas preganglionares* activa los receptores nicotínicos para ACh (nAChR) en las neuronas posganglionares de los ganglios entéricos. Las señales preganglionares excitadoras activan neuronas motoras excitadoras e inhibidoras que controlan procesos como la contracción muscular y la secreción/absorción. Los *nervios simpáticos posganglionares* también establecen sinapsis con neuronas intrínsecas y casi siempre inducen relajación. La señal simpática es excitadora (contráctil) en algunos esfínteres. La información de las señales neurales aferentes y preganglionares a los ganglios entéricos se integra y distribuye por una red de interneuronas. La ACh es el principal neurotransmisor que transmite señales excitadoras entre las interneuronas, pero otras sustancias como el ATP (a través de receptores P2X posteriores a la unión), sustancia P (a través de receptores NK_3) y serotonina (por los receptores $5HT_3$) también tienen un papel importante en la mediación del procesamiento integrador mediante las interneuronas.

Las capas musculares del tubo digestivo tienen una inervación doble mediante neuronas motoras excitadoras e inhibidoras cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios mientéricos. La ACh es un neurotransmisor excitador del motor principal que se libera de las neuronas posganglionares; activa los receptores M_2 y M_3 en las células posteriores a la unión para inducir respuestas motoras. Sin embargo, el bloqueo farmacológico de los receptores colinérgicos muscarínicos (mAChR) no impide toda la neurotransmisión excitadora, ya que las neurocininas (neurocinina A y sustancia P) también se liberan por efecto de las neuronas motoras excitadoras y contribuyen a la excitación posterior a la unión. Las neuronas motoras inhibidoras del tubo digestivo regulan fenómenos de la motilidad, como la acomodación, relajación de esfínteres y la relajación receptiva descendente. Las respuestas inhibidoras se inducen con un derivado de la purina (ya sea ATP o dinucleótido β de nicotinamida y adenina [β-NAD] que actúan en los receptores $P2Y_1$ posteriores a la unión) y el NO. También se liberan neuropéptidos inhibidores, como el VIP y el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP, *pituitary adenylyl cyclase-activating peptide*), de las neuronas motoras inhibidoras en condiciones de estimulación intensa.

COMPARACIÓN DE LOS NERVIOS SIMPÁTICOS, PARASIMPÁTICOS Y MOTORES (figura 8-2)

- El sistema *simpático* se distribuye en los efectores de todo el cuerpo, pero la distribución *parasimpática* es mucho más limitada.
- Una *fibra simpática preganglionar* puede cruzar una distancia considerable desde la cadena simpática y pasar por varios ganglios antes de establecer sinapsis con una neurona posganglionar; además, sus ramas terminales hacen contacto con un gran número de neuronas posganglionares. El *sistema parasimpático* tiene ganglios terminales muy cercanos o dentro de los órganos inervados; sus influencias casi siempre están más circunscritas.
- Los cuerpos celulares de las *neuronas motoras somáticas* residen en el asta ventral de la médula espinal; el axón se divide en muchas ramas, cada una de las cuales inerva una sola fibra muscular, por lo que más de

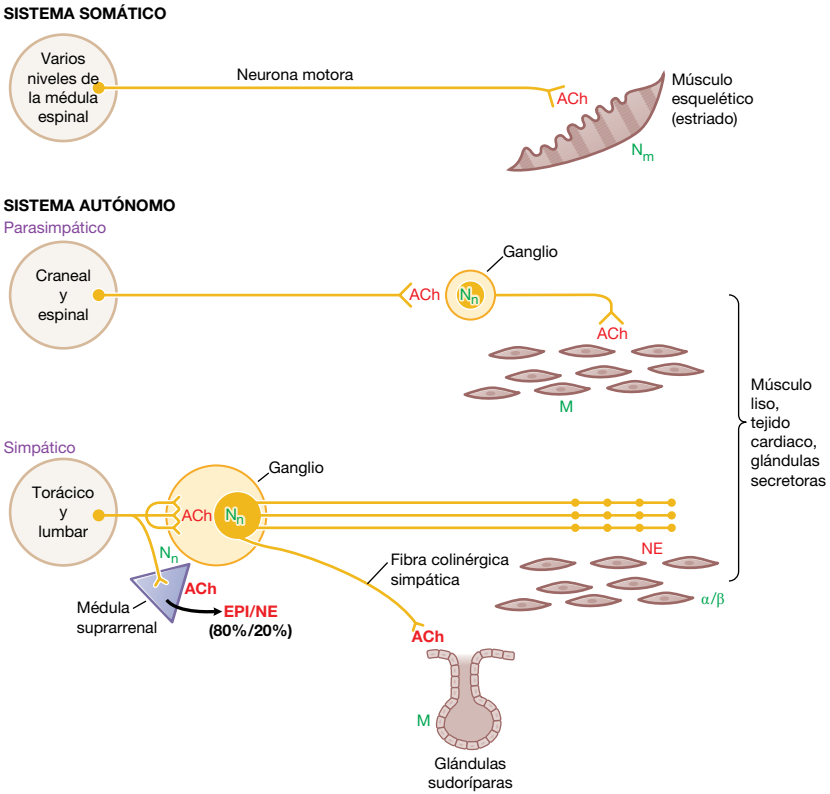


Figura 8-2 *Diagrama de las conexiones de los nervios motores somáticos y los nervios eferentes del sistema nervioso autónomo.* Los principales neurotransmisores, acetilcolina (ACh) y norepinefrina (NE) se muestran en *rojo*. Los receptores para estos transmisores, los receptores colinérgicos nicotínicos (N) y muscarínicos (M), receptores adrenérgicos α y β, se muestran en *verde*.

- Los nervios somáticos inervan de manera directa el músculo esquelético en una unión sináptica especializada, la placa terminal motora, donde la ACh activa los receptores N_m.
- Los nervios autónomos inervan los músculos lisos, el tejido cardiaco y las glándulas. Tanto el sistema parasimpático como el simpático tienen ganglios, donde se libera ACh de las fibras preganglionares; la ACh actúa en los receptores N_n en los nervios posganglionares. La ACh también es el neurotransmisor en las células de la médula suprarrenal, donde actúa en los receptores N_n para inducir la liberación de EPI y NE a la circulación.
- La ACh es el neurotransmisor dominante liberado por los nervios parasimpáticos posganglionares y actúa en los receptores muscarínicos. Los ganglios en el sistema parasimpático están cerca o dentro del órgano que inerva, casi siempre existe una relación uno a uno entre las fibras preganglionares y posganglionares.
- La NE es el principal neurotransmisor de los nervios simpáticos posganglionares, actúa sobre los receptores adrenérgicos α y β. Los nervios autónomos forman un patrón difuso con múltiples sitios sinápticos. En el sistema simpático, los ganglios casi siempre están lejos de las células efectoras (p. ej., dentro de los ganglios de la cadena simpática). Las fibras simpáticas preganglionares pueden hacer contacto con una gran cantidad de fibras posganglionares.

100 fibras musculares pueden estar inervadas por una sola neurona motora para formar una unidad motora. En cada unión neuromuscular, el extremo axónico pierde la vaina de mielina y forma una arborización terminal que se apone a una superficie especializada de la membrana muscular, llamada *placa terminal motora* (figura 11-3).

RESPUESTAS DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A LOS IMPULSOS NERVIOSOS AUTÓNOMOS. En la mayoría de los casos, los neurotransmisores simpáticos y parasimpáticos pueden considerarse como antagonistas fisiológicos o funcionales (cuadro 8-1).

Cuadro 8-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos.

SISTEMA ORGÁNICO	EFECTO SIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Ojo				
Músculo radial, iris	Contracción (midriasis) ++	α_1	Contracción (miosis)+++	M_3, M_2
Músculo del esfínter, iris				
Músculo ciliar	Relajación para visión lejana +	β_2	Contracción para visión cercana+++	M_3, M_2
Glándulas lagrimales	Secreción +	α	Secreción+++	M_3, M_2
Corazón[c]				
Nodo SA	↑ Frecuencia cardiaca++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ Frecuencia cardiaca +++	$M_2 >> M_3$
Aurículas	↑ Contractilidad y velocidad de conducción ++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ Contractilidad y acorta duración de AP	$M_2 >> M_3$
Nodo AV	↑ Automatismo y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ Velocidad de conducción; bloqueo AV +++	$M_2 >> M_3$
Sistema His-Purkinje	↑ Automatismo y velocidad de conducción	$\beta_1 > \beta_2$	Poco efecto	$M_2 >> M_3$
Ventrículo	↑ Contractilidad, velocidad de conducción, automatismo y frecuencia de marcapasos idioventriculares +++	$\beta_1 > \beta_2$	Ligero ↓ en la contractilidad	$M_2 >> M_3$
Vasos sanguíneos				
Arterias y arteriolas[d]				
Coronarias	Constricción +; dilatación[e] ++	α_1, α_2; β_2	Sin inervación[h]	—
Piel y mucosas	Constricción +++	α_1, α_2	Sin inervación[h]	—
Músculo esquelético	Constricción; dilatación[e,f] ++	α_1, β_2	Dilatación[h] (?)	—
Cerebrales	Constricción (leve)	α_1	Sin inervación[h]	—
Pulmonares	Constricción +; dilatación	α_1; β_2	Sin inervación[h]	—
Vísceras abdominales	Constricción +++; dilatación +	α_1; β_2	Sin inervación[h]	—
Glándulas salivales	Constricción +++	α_1, α_2	Dilatación[h] ++	M_3
Renales	Constricción ++; dilatación ++	α_1 α_2; β_1, β_2	Sin inervación[h]	
Venas[d]	Constricción; dilatación	α_1, α_2; β_2		
Endotelio	—	—	↑ NO sintasa[h]	M_3
Pulmón				
Músculo liso traqueal y bronquial	Relajación	β_2	Contracción	$M_2 = M_3$
Glándulas bronquiales	↓ secreción, ↑ secreción	α_1 β_2	Estimulación	M_2, M_3
Estómago				
Motilidad y tono	↓ (casi siempre)[i]+	α_1, α_2, β_1, β_2	↑[i]+++	$M_2 = M_3$
Esfínteres	Contracción (casi siempre)+	α_1	Relajación (casi siempre)+	M_3, M_2
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M_3, M_2

(*continúa*)

Cuadro 8-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos (*continuación*).

SISTEMA ORGÁNICO	EFECTO SIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Intestino				
Motilidad y tono	Descenso[h]+	α_1, α_2, β_1, β_2	↑[i]+++	M_3, M_2
Esfínteres	Contracción+	α_1	Relajación (casi siempre)+	M_3, M_2
Secreción	↓	α_2	↑++	M_3, M_2
Vesícula biliar y conductos renales	Relajación+	β_2	Contracción+	M
Secreción de renina	↓+; ↑++	α_1; β_1	Sin inervación	—
Vejiga urinaria				
Detrusor	Relajación+	β_2	Contracción+++	$M_3 > M_2$
Trígono y esfínter	Contracción++	α_1	Relajación++	$M_3 > M_2$
Uréter				
Motilidad y tono	↑	α_1	↑ (?)	M
Útero	Contracción gestante;	α_1		
	Relajación	β_2	Variable[j]	M
	Relajación no gestante	β_2		
Órganos sexuales, piel masculina	Eyaculación+++	α_1	Erección+++	M_3
Músculos pilomotores	Contracción ++	α_1	—	
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada[k]++	α_1 —	— Secreción generalizada +++	M_3, M_2
Cápsula del bazo	Contracción+++	α_1	—	—
	Relajación+	β_2	—	
Médula suprarrenal	—		Secreción de epinefrina y norepinefrina	N $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$; M (secundario)
Músculo esquelético	Aumento de contractilidad; glucogenólisis; captación de K^+	β_2	—	—
Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis+++	α_1 β_2	—	—
Páncreas				
Acinos	↓ Secreción+	α	Secreción++	M_3, M_2
Islotes (células β)	↓ Secreción+++	α_2	—	
	↑ Secreción+	β_2		
Adipocitos[l]	Lipólisis+++; termogénesis	α_1, β_1, β_2, β_3	—	—
	Inhibición de la lipólisis	α_2		
Glándulas salivales	Secreción de K^+ y agua+	α_1	Secreción de K^+ y agua +++	M_3, M_2
Glándulas rinofaríngeas	—		Secreción++	M_3, M_2
Glándula pineal	Síntesis de melatonina	β	—	
Hipófisis posterior	Secreción de ADH	β_1	—	

(*continúa*)

Cuadro 8-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos (*continuación*).

SISTEMA ORGÁNICO	EFECTO SIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Terminaciones nerviosas autónomas				
Terminación simpática				
Autorreceptor	Inhibición de liberación de NE	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}(\alpha_{2B})$		
Heterorreceptor	—		Inhibición de la liberación de NE	M_2, M_4
Terminación parasimpática				
Autorreceptor	—	—	Inhibición de la liberación de ACh	M_2, M_4
Heterorreceptor	Inhibición de liberación de ACh	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$	—	—

[a] Las respuestas se designan con + a +++ para dar una indicación aproximada de la importancia de la actividad simpática y parasimpática en el control de los diversos órganos y funciones listados.

[b] Receptores adrenérgicos: α_1, α_2 y sus subtipos; β_1, β_2, β_3. Receptores colinérgicos: nicotínicos (N), muscarínicos (M) con subtipos 1-4. Los subtipos del receptor se describen con más detalle en los capítulos 9 y 12, y en los cuadros 8-2, 8-3, 8-6 y 8-7. Cuando no se indica un subtipo, es porque no se conoce aún con certeza la naturaleza del subtipo. Sólo se muestran los principales subtipos. Los transmisores distintos a la ACh y NE contribuyen a muchas de las respuestas.

[c] En el corazón humano, la proporción entre β_1 y β_2 es cercana a 3:2 en las aurículas y 4:1 en los ventrículos. Aunque predominan los receptores M_2, también existen receptores M_3.

[d] El subtipo predominante de receptor α_1 en la mayoría de los vasos sanguíneos (arterias y venas) es α_{1A}, aunque existen otros subtipos de α_1 en vasos sanguíneos específicos. El α_{1D} es el subtipo predominante en la aorta.

[e] La dilatación predominа in situ *debido a los mecanismos metabólicos autorreguladores.*

[f] En el intervalo de concentración usual de la epinefrina circulante fisiológica predomina la respuesta del receptor β (vasodilatación) en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y el hígado; la respuesta del receptor β (vasoconstricción) predomina en los vasos sanguíneos de otras vísceras abdominales. Los vasos renales y mesentéricos también contienen receptores dopaminérgicos específicos cuya activación induce dilatación.

[g] Las neuronas colinérgicas simpáticas producen vasodilatación en los lechos musculares esqueléticos, pero no participan en la mayoría de las respuestas fisiológicas.

[h] El endotelio de la mayoría de los vasos sanguíneos libera NO, que causa vasodilatación como respuesta a los estímulos muscarínicos. Sin embargo, a diferencia de los receptores inervados por las fibras colinérgicas simpáticas en los vasos sanguíneos del músculo esquelético, estos receptores muscarínicos no están inervados y sólo responden a los agonistas muscarínicos agregados que llegan a la circulación por vía exógena.

[i] Aunque las fibras adrenérgicas terminan en receptores β inhibidores en las fibras de músculo liso y en receptores β inhibidores en las células ganglionares excitadoras parasimpáticas (colinérgicas) del plexo mientérico, la respuesta inhibidora primaria está mediada por neuronas entéricas a través de NO, receptores P2Y y receptores peptídicos.

[j] Las respuestas uterinas dependen de las etapas del ciclo menstrual, las cantidades circulantes de estrógeno y progesterona, y de otros factores.

[k] En las palmas y otros sitios ("transpiración adrenérgica").

[l] Existe una variación significativa entre las especies de los tipos de receptores que median ciertas respuestas metabólicas. Se han encontrado los tres receptores adrenérgicos β en los adipocitos humanos. La activación de los receptores β_3 induce una respuesta termógena vigorosa y lipólisis. Se desconoce la relevancia de esto. La activación de los receptores β también inhibe la liberación de leptina del tejido adiposo.

La mayoría de las vísceras está inervada por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo y sus actividades en estructuras específicas pueden ser discretas e independientes o integradas e interdependientes. Por ejemplo, los efectos de la estimulación simpática y parasimpática del corazón y el iris tienen un patrón de antagonismo funcional en el control de la frecuencia cardiaca y la abertura pupilar, respectivamente, mientras que sus acciones en los órganos sexuales masculinos son complementarias e integradas para permitir la función sexual.

FUNCIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. El SNA es el principal regulador de la constancia del ambiente interno del organismo.

El *sistema simpático* y la médula suprarrenal relacionada no son esenciales para la vida en un ambiente controlado, pero la falta de funciones simpatosuprarrenales se vuelve evidente en circunstancias de estrés. En ausencia del sistema simpático la temperatura corporal no puede regularse cuando la temperatura ambiental varía; la concentración de glucosa en la sangre no se eleva como respuesta a una necesidad urgente; no existen respuestas compensatorias vasculares a la hemorragia, privación de oxígeno, excitación y ejercicio; y la resistencia a la fatiga se reduce. Los componentes simpáticos de las reacciones instintivas al ambiente externo se pierden y aparecen otras deficiencias graves de los elementos protectores del cuerpo. En condiciones normales, el sistema nervioso simpático mantiene una actividad continua, el grado de actividad varía de un momento a otro y de un órgano a otro, se ajusta a un ambiente que cambia de manera constante. El sistema simpaticosuprarrenal puede emitir señales como unidad. La frecuencia cardiaca aumenta; la presión sanguínea se eleva; el flujo sanguíneo se desvía de la piel y la región esplácnica a los músculos esqueléticos; la glucemia aumenta; los bronquiolos y las pupilas se dilatan; el cuerpo está mejor preparado para la "lucha o huida". Muchos de estos efectos se originan o se refuerzan con las acciones de la epinefrina secretada por la médula suprarrenal.

El *sistema parasimpático* está organizado para emitir sobre todo descargas discretas y localizadas. Aunque su función principal es la conservación de la energía y el mantenimiento de la función orgánica durante periodos de actividad mínima, su eliminación no es compatible con la vida. El sistema parasimpático reduce la frecuencia cardiaca; desciende la presión sanguínea; estimula los movimientos y secreciones del tubo digestivo; ayuda a la absorción de nutrientes; protege a la retina de la luz excesiva, y vacía la vejiga urinaria y el recto.

NEUROTRANSMISIÓN

Los impulsos nerviosos inducen respuestas en los músculos liso, cardiaco y esquelético; glándulas exocrinas y neuronas postsinápticas mediante la liberación de neurotransmisores químicos específicos. La transmisión neurohumoral se relaciona con la transmisión de impulsos de las fibras autónomas posganglionares a las células efectoras. La evidencia que apoya este concepto incluye lo siguiente:

- Demostración de la presencia de un transmisor con actividad fisiológica y sus enzimas biosintéticas en los sitios apropiados.
- Recuperación del transmisor del líquido que perfundió una estructura inervada durante periodos de estimulación nerviosa, pero no (o en cantidades muy reducidas) en ausencia de estimulación.
- Demostración de que el transmisor putativo puede inducir respuestas idénticas a las obtenidas con la estimulación nerviosa.
- Demostración de que las respuestas al estímulo nervioso y al presunto transmisor administrado se modifican de la misma manera con diversos fármacos, casi siempre antagonistas competitivos.

Aunque estos criterios son aplicables a la mayoría de los neurotransmisores, incluidas la NE y la ACh, existen excepciones a estas reglas generales. Por ejemplo, se sabe que el NO es un neurotransmisor, pero este compuesto no se almacena en las neuronas para liberarse por exocitosis, sino que se sintetiza cuando se requiere y difunde con facilidad a través de las membranas. En muchos casos, la transmisión sináptica está mediada por la liberación de más de un neurotransmisor.

PASOS IMPLICADOS EN LA NEUROTRANSMISIÓN

La secuencia de fenómenos que conforman la neurotransmisión es muy importante porque los fármacos modulan pasos individuales.

CONDUCCIÓN AXÓNICA. En reposo, el interior del axón típico del mamífero tiene una carga negativa ~70 mV con respecto al exterior. Como respuesta a la despolarización hasta el nivel umbral, se inicia un potencial de acción en una región local de la membrana. El potencial de acción consiste en dos fases. Después de la despolarización que induce la conformación abierta del conducto, la *fase inicial* se produce por el aumento rápido en la permeabilidad y la entrada de Na^+ a través de conductos de Na^+ sensibles al voltaje; luego una despolarización rápida desde el potencial de reposo continúa hasta alcanzar un valor positivo exagerado. La *segunda fase* se produce por la desactivación rápida del conducto de Na^+ y la abertura tardía de un conducto de K^+ que permite la salida de K^+ para terminar la despolarización.

Las corrientes iónicas a través de la membrana producen corrientes locales en circuito, de manera que los conductos adyacentes en reposo del axón se activan, con excitación de una parte adyacente de la membrana axónica, lo que propaga el potencial de acción sin decremento a lo largo del axón. La región que se despolarizó se mantiene en un estado refractario momentáneo.

El veneno del pez globo, la *tetrodotoxina*, y un compuesto relacionado encontrado en algunos mariscos, la *saxitoxina*, producen bloqueo selectivo de la conducción axónica mediante la inhibición del conducto de Na^+ sensible

al voltaje, lo que impide el aumento en la permeabilidad al Na^+ propio de la fase de elevación del potencial de acción. En contraste, la *batracotoxina*, un alcaloide esteroideo con potencial extremo secretado por una rana sudamericana, causa parálisis mediante el aumento selectivo de la permeabilidad del conducto de Na^+, lo que causa despolarización permanente. Los venenos de escorpión son péptidos que también causan despolarización persistente porque inhiben el proceso de desactivación. Los conductos de Na^+ y Ca^{2+} se describen con más detalle en los capítulos 11, 14 y 20.

TRANSMISIÓN DE LA UNIÓN. La llegada del potencial de acción a las terminaciones del axón inicia fenómenos que desencadenan la transmisión de un impulso excitador o inhibidor a través de la sinapsis o unión neuroefectora. Estos fenómenos se resumen en la figura 8-3 a continuación:

1. *Liberación del transmisor*. Los neurotransmisores no peptídicos se sintetizan sobre todo en la región de las terminaciones axónicas y se almacenan en vesículas sinápticas. Un potencial de acción produce la liberación sincrónica de varios cientos de cuantos del neurotransmisor. La entrada de Ca^{2+} es un paso crucial; el Ca^{2+} entra al citoplasma del axón e induce la fusión de la membrana axoplásmica y las vesículas próximas. El contenido de las vesículas se vacía al exterior en un proceso llamado *exocitosis*.

   Los receptores en el soma, dendritas y axones de las neuronas responden a los neurotransmisores o moduladores liberados. Cuando se activan los *receptores soma-dendríticos*, modifican las funciones de la región del cuerpo y las dendritas, como la síntesis de proteínas y la generación de potenciales de acción. Cuando se activan los *receptores presinápticos* modifican las funciones de la región terminal, como la síntesis y liberación de transmisores. Se han identificado dos clases principales de receptores presinápticos en la mayoría de las neuronas: *heterorreceptores*, receptores presinápticos que responden a los neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas liberados de las neuronas o células adyacentes; y los *autorreceptores*, que se localizan en o cerca de las terminaciones axónicas de una neurona y a través de los cuales el transmisor de la propia neurona puede modificar la síntesis y liberación del transmisor (figuras 8-3, 8-4 y 8-6).

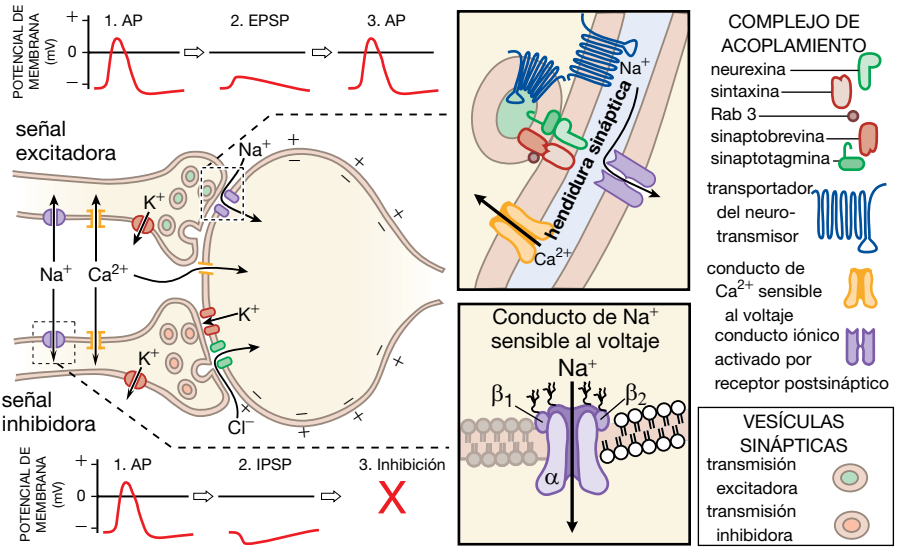


Figura 8-3 *Neurotransmisión excitadora e inhibidora.*

1. El potencial de acción (AP) nervioso consiste en la reversión de la carga transitoria autopropagada de la membrana axónica. El potencial interno E_i pasa de un valor negativo, a través del potencial cero, hasta un valor positivo bajo mediante el aumento en la permeabilidad del Na^+; luego regresa a los valores de reposo mediante el aumento en la permeabilidad al K^+. Cuando el AP llega a una terminación presináptica, inicia la liberación del transmisor excitador o inhibidor. La despolarización en la terminación nerviosa y la entrada de Ca^{2+} inicia el acoplamiento y luego la fusión de la vesícula sináptica con la membrana de la terminación nerviosa.
2. La combinación del transmisor excitador con los receptores postsinápticos causa una despolarización localizada, el potencial postsináptico excitador (EPSP), mediante un aumento en la permeabilidad a los cationes, en particular el Na^+. Un transmisor inhibidor causa un aumento selectivo en la permeabilidad al K^+ o Cl^-, lo que causa una hiperpolarización localizada, el potencial postsináptico inhibidor (IPSP).
3. El EPSP inicia un AP en la neurona postsináptica. Sin embargo, esto puede prevenirse con la hiperpolarización inducida por un IPSP concurrente. El transmisor se disipa por destrucción de la enzima, por recaptación a la terminación presináptica o las células gliales adyacentes, o por difusión. La despolarización de la membrana postsináptica permite la entrada de Ca^{2+} si existen conductos de Ca^{2+} activados por el voltaje.

2. *Combinación del transmisor con los receptores posteriores a la unión y generación del potencial posterior a la unión.* El transmisor difunde por la hendidura sináptica o de la unión y se combina con receptores especializados en la membrana postsináptica; a menudo esto produce un aumento localizado en la permeabilidad iónica, o conductancia, de la membrana. Con ciertas excepciones, puede ocurrir uno de tres tipos de cambios en la permeabilidad:
   - Aumento generalizado en la permeabilidad a los cationes (en particular el Na^+, pero en ocasiones el Ca^{2+}), lo que produce despolarización localizada de la membrana; o sea, un potencial postsináptico excitador (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*).
   - Aumento selectivo en la permeabilidad a aniones, casi siempre Cl^-, lo que estabiliza o incluso hiperpolariza la membrana, lo que constituye un potencial postsináptico inhibidor (IPSP, *inhibitory postsynaptic potential*).
   - Aumento en la permeabilidad al K^+. Como el gradiente de K^+ favorece la salida de la célula, se produce hiperpolarización y estabilización del potencial de membrana (un IPSP).

   Los cambios en el potencial eléctrico relacionados con el EPSP y el IPSP en la mayoría de los sitios son resultado de flujos pasivos de iones en favor de los gradientes de concentración. Los cambios en la permeabilidad de los conductos que causan estos cambios en el potencial están regulados de manera específica por receptores posteriores a la unión especializados para el neurotransmisor que inicia la respuesta (figuras 8-4, 8-6 y 11-4, y capítulo 14). Los *conductos iónicos activados por ligando de alta conductancia* casi siempre permiten el paso de Na^+ o Cl^-; el K^+ y el Ca^{2+} participan con menor frecuencia. Los conductos activados por ligando pertenecen a una superfamilia de proteínas receptoras ionotrópicas que incluyen receptores nicotínicos, para glutamato y algunos para serotonina ($5HT_3$) y la purina que conducen principalmente Na^+, que causan despolarización y son excitadores; receptores para GABA y clicina que conducen Cl^-, causan hiperpolarización y son inhibidores. Los neurotransmisores también pueden modular la permeabilidad de los conductos de K^+ y Ca^{2+} de manera indirecta. En estos casos, el receptor y el conducto son proteínas separadas y la información se transmite entre ellos a través de proteínas G (capítulo 3).

3. *Inicio de la actividad posterior a la unión.* Si un EPSP rebasa cierto valor umbral, inicia un potencial de acción propagado en una neurona postsináptica o un potencial de acción muscular en un músculo esquelético o cardiaco mediante la activación de conductos sensibles al voltaje en la proximidad inmediata. En ciertos tipos de músculo liso en los que los impulsos propagados son mínimos, un EPSP puede aumentar el ritmo de despolarización espontánea, causar liberación de Ca^{2+} e incrementar el tono muscular; en las células glandulares, el EPSP inicia la secreción mediante la movilización del Ca^{2+}. Un IPSP, que se encuentra en neuronas y músculo liso, tiende a oponerse a los potenciales excitadores iniciados de manera simultánea en otras fuentes neuronales. El que se genere un impulso propagado u otra respuesta depende de la sumatoria de todos los potenciales.

4. *Destrucción o disipación del transmisor.* En las sinapsis colinérgicas, participantes en la neurotransmisión rápida, las concentraciones altas y localizadas de acetilcolinesterasa (AChE) hidrolizan la ACh en poco tiempo. Cuando se inhibe la actividad de la AChE, la eliminación del transmisor se produce por difusión, principalmente. En estas circunstancias, los efectos de la ACh liberada se potencian y prolongan (capítulo 10).

   La terminación rápida del efecto de la norepinefrina (NE) se debe a la difusión simple y la recaptación de las terminaciones axónicas de la NE liberada. La terminación del efecto de los aminoácidos transmisores se produce por transporte activo hacia las neuronas y la glía. Los neurotransmisores peptídicos se hidrolizan mediante varias peptidasas y se disipan por difusión.

5. *Funciones no electrógenas*. La actividad y recambio de enzimas participantes en la síntesis y desactivación de los neurotransmisores; la densidad de los receptores presinápticos y postsinápticos; y otras características de las sinapsis están controladas por acciones tróficas de los neurotransmisores u otros factores tróficos liberados por la neurona o las células blanco.

TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Los fenómenos neuroquímicos subyacentes a la neurotransmisión colinérgica se resumen en la figura 8-4.

SÍNTESIS Y ALMACENAMIENTO DE ACh. Dos enzimas participan en la síntesis y degradación de la acetilcolina: la colina acetiltransferasa y la AChE, respectivamente.

Colina acetiltransferasa. La *colina acetiltransferasa* cataliza el paso final de la síntesis de ACh, la acetilación de colina con acetol coenzima A (CoA). La colina acetiltransferasa se sintetiza dentro del pericarion y luego se transporta por todo el axón hasta su extremo terminal. Las terminaciones axónicas contienen una gran cantidad de mitocondrias, donde se sintetiza acetil CoA. La colina es captada del líquido extracelular hacia el axoplasma por transporte activo. El paso final en la síntesis ocurre dentro del citoplasma, después de lo cual la mayor parte de la ACh queda contenida dentro de vesículas sinápticas.

Colina y transporte de colina. La disponibilidad de la colina es el factor que limita el ritmo de síntesis de ACh y proviene de la dieta, ya que la síntesis *de novo* es limitada. La colina se capta del espacio extracelular mediante dos sistemas de transporte: un sistema de *transporte independiente del* Na^+ ubicuo y de baja afinidad que se inhibe con *hemicolinio-3* y tiene una $K_i \sim 50\ \mu M$, y un sistema de *transporte de colina dependiente de* Na^+ *y* Cl^- que también es sensible a la inhibición con *hemicolinio-3* ($K_i = 10 - 100\ \mu M$). Este segundo sistema de transporte se encuentra sobre todo en las neuronas colinérgicas. La ACh liberada de las neuronas colinérgicas se hidroliza mediante *acetilcolina esterasa* (AChE) hasta acetato y colina. La colina se recicla después de su recaptación en la terminación nerviosa y se utiliza de nuevo para la síntesis de ACh.

Almacenamiento de ACh. La ACh se transporta a las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de acetilcolina (VAChT) que usa la energía potencial de un gradiente electroquímico de protones. El proceso se inhibe con el inhibidor reversible y no competitivo *vesamicol*, que no afecta la ATP-asa vesicular.

LIBERACIÓN DE ACh. La liberación exocitósica de ACh y sus cotransmisores (p. ej., ATP, VIP, NO) ocurre con la despolarización de las terminaciones nerviosas. La despolarización de las terminaciones

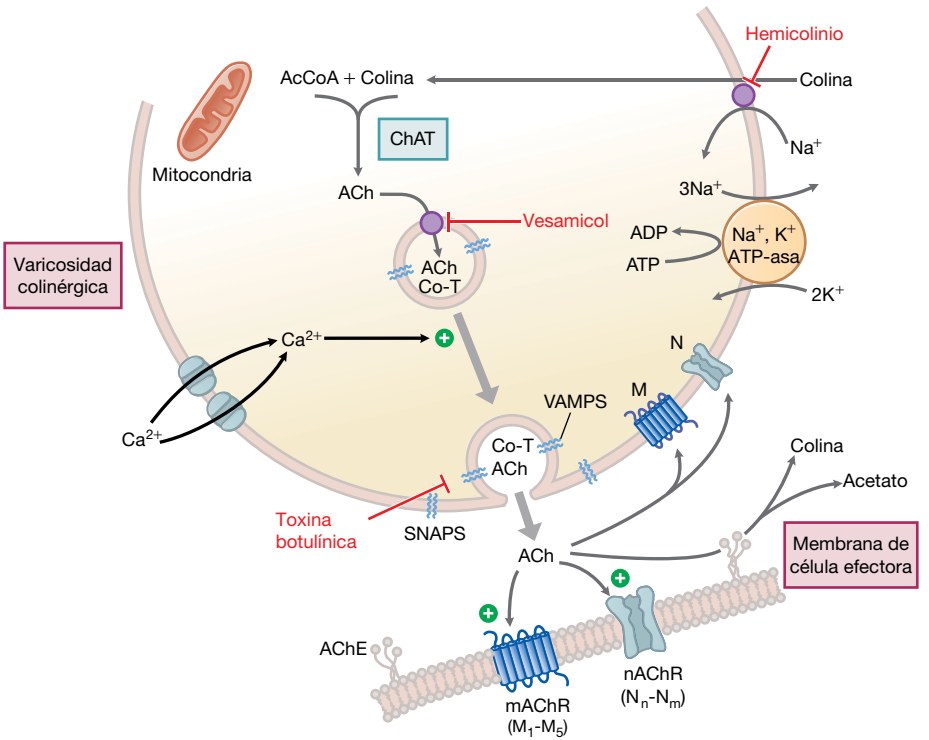


Figura 8-4 *Una unión neuroefectora colinérgica.* La síntesis de ACh en la unión neuroefectora depende de la captación de colina mediante el portador dependiente de sodio que puede bloquearse con hemicolinio. La colina y la fracción acetilo de la acetil coenzima A, proveniente de la mitocondria, forman la ACh en un proceso catalizado por la enzima colina acetil transferasa (ChAT). La ACh se transporta a la vesícula de almacenamiento mediante otro transportador que puede inhibirse con vesamicol. La ACh se almacena en las vesículas junto con otros posibles cotransmisores (Co-T), como ATP y VIP, en ciertas uniones neuroefectoras. La liberación de ACh y el Co-T se produce con la despolarización de la varicosidad, que permite la entrada de Ca^{2+} a través de conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje. El aumento de $[Ca^{2+}]_{in}$ induce la fusión de la membrana vesicular con la membrana celular y se produce la exocitosis de los transmisores. Este proceso de fusión implica la interacción de proteínas especializadas relacionadas con la membrana vesicular (proteínas de membrana relacionadas con vesículas [VAMP]) y la membrana de la varicosidad (proteínas relacionadas con el sinaptosoma [SNAP]). La liberación de ACh por exocitosis puede bloquearse con toxina botulínica. Una vez liberada, la ACh puede interactuar con los receptores muscarínicos (M), que son GPCR, o con los receptores nicotínicos (N), que son conductos iónicos activados por ligando, para inducir la respuesta característica del efector. La ACh también puede actuar en los mAChR o nAChR presinápticos para modificar su propia liberación. La acción de la ACh se termina con el metabolismo hasta colina y acetato mediante la acetilcolinesterasa (AChE), que está vinculada con las membranas sinápticas.

permite la entrada de Ca^{2+} a través de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje e induce la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática, lo que permite la exocitosis.

La ACh se almacena en vesículas localizadas cerca de las membranas presinápticas. Parece que un complejo multiproteínico une la vesícula con la membrana plasmática cerca de otros elementos de señalización. Varias proteínas sinápticas, incluida la proteína de la membrana plasmática sintaxina y la proteína sinaptosómica de 25 kDa (SNAP-25), y la proteína de la membrana vesicular, sinaptobrevina, forman un complejo llamado reguladores de SNAP (SNARES). Las proteínas SNARE participan en la liberación de transmisor, que se bloquea con neurotoxinas botulínicas.

ACETICOLINESTERASA. Es necesaria la eliminación inmediata de acetilcolina de la unión neuromuscular para prevenir la difusión lateral y la activación de los receptores adyacentes. El tiempo necesario para la hidrólisis de la ACh en la unión neuromuscular es menor a un milisegundo.

La AChE se encuentra en las neuronas colinérgicas y se concentra en la placa terminal postsináptica de la unión neuromuscular. La *butirilcolinesterasa* (BuChE) está ausente de los elementos neuronales de los sistemas nerviosos central y periférico. La BuChE se sintetiza sobre todo en el hígado, se encuentra en el hígado y el plasma; su papel fisiológico probable es la hidrólisis de los ésteres ingeridos de origen vegetal. La AChE y la BuChE se distinguen por el ritmo relativo de hidrólisis de la acetilcolina y la butirilcolina, así como por los efectos de los inhibidores selectivos (capítulo 10).

CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA EN VARIOS SITIOS

Músculo esquelético. En la unión neuromuscular (figura 8-2), la ACh estimula el conducto intrínseco del receptor nicotínico, que se abre por ~ 1 ms y admite ~ 50 000 iones Na^+. El proceso de abertura del conducto es la base para el potencial despolarizante de la placa terminal (EPP, *end-plate potential*) en la placa terminal, que inicia el potencial de acción (AP, *action potential*) del músculo y produce la contracción.

Células efectoras autonómicas. La estimulación o inhibición de las células efectoras autonómicas ocurre con la activación de los mAChR. En contraste con el músculo esquelético y las neuronas, el músculo liso y el sistema de conducción cardiaca tienen actividad intrínseca (eléctrica y mecánica) modulada, pero no iniciada, por los impulsos nerviosos.

En el corazón, las despolarizaciones espontáneas normales se originan en el nodo senoauricular (SA). En el sistema de conducción cardiaca, sobre todo en los nodos SA y auriculoventricular (AV), la estimulación de los nervios colinérgicos o la aplicación directa de ACh causa inhibición relacionada con la hiperpolarización de la membrana y un descenso marcado en el ritmo de despolarización. Estos efectos se deben, en parte, al aumento selectivo en la permeabilidad al K^+.

Ganglios autonómicos. La principal vía de transmisión colinérgica en los ganglios autonómicos es similar a la de la unión neuromuscular en el músculo esquelético. La despolarización inicial es resultado de la activación de los nAChR, que son conductos catiónicos activados por ligando con propiedades similares a las de la unión neuromuscular. Varios transmisores secundarios o moduladores intensifican o disminuyen la sensibilidad de la célula posganglionar a la ACh (capítulo 11).

Sitios previos a la unión. La liberación de ACh está sometida a la regulación compleja de mediadores, como la ACh misma que actúa en los *autorreceptores* M_2 y M_4; la activación de *heterorreceptores* (p. ej., la acción de la NE en los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}) y sustancias producidas en los tejidos locales (p. ej., NO). La inhibición de la liberación de ACh mediada por la misma ACh después de la activación de los autorreceptores M_2 y M_4 es un mecanismo de control fisiológico por retroalimentación negativa. En algunas uniones neuroefectoras (p. ej., el plexo mientérico del tubo digestivo y el nodo SA cardiaco), las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas a menudo están unas al lado de las otras. En esos sitios, los efectos opuestos de la NE y la ACh se deben no sólo a las acciones contrarias de los dos transmisores en el músculo liso o las células cardiacas, también a la inhibición de la liberación de ACh por efecto de la NE o la inhibición de la liberación de NE por la ACh que actúa sobre los heterorreceptores de las terminaciones parasimpáticas o simpáticas.

Sitios extraneuronales. Todos los elementos del sistema colinérgico tienen expresión funcional independiente de la inervación colinérgica en muchas células no neuronales. Estos sistemas *colinérgicos no neuronales* pueden modificar y controlar las funciones celulares fenotípicas, como la proliferación, diferenciación, formación de barreras físicas, migración y desplazamiento de iones y agua.

RECEPTORES COLINÉRGICOS Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

La acetilcolina induce respuestas similares a las de la nicotina o muscarina, según la preparación farmacológica. Los receptores fisiológicos para ACh se clasifican por su "acción de nicotina" (*nicotínicos*) o por una "acción de muscarina" (*muscarínicos*). La *tubocurarina* y la *atropina* bloquean los efectos nicotínicos y muscarínicos de la ACh, respectivamente.

Los *receptores nicotínicos* son conductos iónicos activados por ligando cuya activación siempre causa un aumento rápido (en milisegundos) en la permeabilidad celular al Na^+ y Ca^{2+}, despolarización y excitación. Los *receptores muscarínicos* son receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). Las respuestas a los agonistas muscarínicos son más lentas; pueden ser excitadoras o inhibidoras, y no siempre se acompañan de cambios en la permeabilidad iónica.

SUBTIPOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS PARA ACETILCOLINA (CUADRO 8-2). Los *receptores nicotínicos para ACh* (nAChR) se localizan en la unión neuromuscular esquelética, ganglios autonómicos, médula suprarrenal, el SNC y en tejidos no neuronales. Los nAChR están formados por cinco subunidades homólogas organizadas alrededor de un poro central (capítulo 11). En general, los nAChR se dividen en dos grupos:

1. *Tipo muscular* (N_m), situado en el músculo esquelético, donde median la transmisión en la unión neuromuscular (NMJ, *neuromuscular junction*).
2. *Tipo neuronal* (N_n), situado sobre todo en el sistema nervioso periférico, sistema nervioso central y también en tejidos no neuronales.

Los nAChR neuronales tienen una distribución amplia en el SNC, se encuentran en sitios presinápticos, perisinápticos y postsinápticos. En los sitios presinápticos y perisinápticos, los nAChR parecen actuar como autorreceptores o heterorreceptores para regular la liberación de varios neurotransmisores (ACh, dopamina [DA], NE, glutamato y 5HT) en diversos sitios por todo el cerebro.

SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS (CUADRO 8-3). Se han identificado cinco subtipos distintos de receptores muscarínicos para ACh (mAChR), cada uno producto de un gen distinto. Como las diferentes formas de receptores nicotínicos, estas variantes están en sitios anatómicos distintivos en la periferia y en el SNC, y tienen diferente especificidad química (cuadro 8-3 y capítulo 9).

Las funciones de los mAChR están mediadas por interacciones con proteínas G. Los subtipos M_1, M_3 y M_5 se acoplan mediante $G_{q/11}$ para estimular la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}, lo que activa la PKC y enzimas sensibles al Ca^{2+}. La activación de los receptores M_1, M_3 y M_5 también puede activar la fosfolipasa A_2, lo que induce la liberación de ácido araquidónico y la síntesis consecuente de eicosanoide. Por lo general, estos efectos de los mAChR M_1, M_3 y M_5 son secundarios al incremento del Ca^{2+} intracelular. Los receptores colinérgicos M_2 y M_4 estimulados se acoplan con G_i y G_o, lo que inhibe la adenilil ciclasa y reduce el AMP cíclico celular; esto activa los conductos de K^+ rectificadores de entrada e inhibe los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje. Las consecuencias funcionales de estos efectos son la hiperpolarización e inhibición de las membranas estimulables. En el miocardio, la inhibición de la adenilil ciclasa y la activación de la conductancia de K^+ explica los efectos inotrópico y cronotrópico negativos de la ACh.

TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

La norepinefrina es el principal neurotransmisor en la mayoría de las fibras posganglionares simpáticas y de ciertos haces del SNC; la DA es el principal transmisor del sistema extrapiramidal de los mamíferos y de varias vías neuronales mesocorticales y mesolímbicas; y la epinefrina (EPI, *epinephrine*) es la principal hormona de la médula suprarrenal. En conjunto, estas tres aminas se llaman *catecolaminas*.

SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS. La figura 8-5 y el cuadro 8-4 muestran los pasos en la síntesis de las catecolaminas y las características de las enzimas participantes.

El cuadro 8-4 resume las características de estas enzimas sintéticas. Estas enzimas no son del todo específicas, también otras sustancias endógenas y ciertos fármacos son sustratos. Por ejemplo, la 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) puede sintetizarse a partir de 5-hidroxi-*L*-triptófano mediante la *L*-aminoácido descarboxilasa (o dopa descarboxilasa). La dopa descarboxilasa también convierte la dopa en DA (capítulo 13) y la metildopa en α-metildopa, que a su vez se transforma en metil norepinefrina por acción de la dopamina β-hidroxilasa.

La hidroxilación de la tirosina mediante la *tirosina hidroxilasa* (TH) es el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de las catecolaminas.

Esta enzima se activa después de la estimulación de nervios simpáticos o de la médula suprarrenal. La enzima es sustrato para PKA, PKC y CaM cinasa; la fosforilación aumenta la actividad hidroxilasa. Además, después de la estimulación nerviosa se produce un aumento tardío en la expresión del gen de la TH. Estos mecanismos permiten mantener el contenido de catecolaminas como respuesta al aumento en la liberación del transmisor. La TH también está sujeta a inhibición por retroalimentación con compuestos tipo catecol. Hay reportes de deficiencia de TH en seres humanos; se caracteriza por rigidez generalizada, hipocinesia y concentraciones bajas de NE y DA en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) de los metabolitos de ácido homovainíllico (HVA) y 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol.

Cuadro 8-2

Características de los subtipos de receptores nicotínicos para acetilcolina (nAChR).

RECEPTOR (subtipo) Principal de receptor)[a]	LOCALIZACIÓN SINÁPTICA PRINCIPAL	RESPUESTA DE MEMBRANA	MECANISMO MOLECULAR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Músculo esquelético (N_m) $(\alpha_1)_2\beta_1\varepsilon\delta$ adulto $(\alpha_1)_2\ \beta_1\gamma\delta$ fetal	Unión neuromuscular esquelética (posterior a la unión)	Excitadora; despolarización de la placa terminal; contracción del músculo esquelético	Aumento de permeabilidad a cationes (Na^+, K^+)	ACh Nicotina Succinilcolina	Atracurio Vecuronio *d*-Tubocurarina Pancuronio α-Conotoxina α-Bungarotoxina
Neuronal periférico (N_n) $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$	Ganglios autónomos; médula suprarrenal	Excitador; despolarización; disparo de neurona posganglionar; despolarización y secreción de catecolaminas	Aumento de la permeabilidad a cationes (Na^+, K^+)	ACh Nicotina Epibatidina Dimetilfenil-pipeazinio	Trimetafán Mecamilamina
Neuronal central (CNS) $(\alpha_4)_2(\beta_4)_3$(insensible a α-btox)	SNC; previo y posterior a la unión	Excitación presináptica y posináptica Control previo a la unión de la liberación del transmisor	Aumento de permeabilidad a cationes (Na^+, K^+)	Citosina, epibatidina, anatoxina A	Mecamilamina Dihidro-β-eritrodina Erisodina Lofotoxina
$(\alpha_7)_5$ (sensible a α-btox)	SNC; presináptica y posináptica	Excitación presináptica y posináptica Control previo a la unión de la liberación de transmisor	Aumento de permeabilidad (Ca^{2+})	Anatoxina A	Metililcaconitina α-Bungarotoxina α-Conotoxina ImI

[a]Se han identificado y clonado nueve subunidades α (α^2-α_{10}) y tres β (β_2-β_4) en el cerebro humano, que se combinan en varias conformaciones a fin de formar subtipos de receptores individuales. No se conoce por completo la estructura de los receptores individuales y la composición del subtipo. Sólo se han identificado una cantidad limitada de constructos nAChR funcionales. α-btox, β-bungarotoxina.

Cuadro 8-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos para acetilcolina (mAChR).

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN CELULAR Y TISULAR[a]	RESPUESTA CELULAR[b]	RESPUESTA FUNCIONAL[c]	RELEVANCIA EN LA ENFERMEDAD
M_1	SNC; más abundante en corteza cerebral, hipocampo, estriado y tálamo Ganglios autónomos Glándulas (gástricas y salivales) Nervios entéricos	Se acopla con $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA	Aumenta función cognitiva (aprendizaje y memoria) Aumenta actividad convulsiva Disminuye liberación de dopamina y locomoción Aumenta despolarización de ganglios autónomos Aumento de secreciones	Enfermedad de Alzheimer Disfunción cognitiva Esquizofrenia
M_2	Expresión amplia en el SNC, rombencéfalo, tálamo, corteza cerebral, hipocampo, estriado, corazón, músculo liso, terminaciones nerviosas autónomas	Se acopla con G_i/G_o (sensible a PTX) Inhibición de AC, ↓cAMP Activación de conductos de K^+ rectificadores de entrada Inhibición de conductos de Ca^{2+} activados por voltaje Hiperpolarización e inhibición	***Corazón:*** Nodo SA: despolarización espontánea más lenta; hiperpolarización, ↓HR Nodo AV: disminuye velocidad de conducción Aurículas: ↓ periodo refractario, ↓ contracción Ventrículo: ligero ↓ contracción ***Músculo liso:*** ↑ Contracción ***Nervios periféricos:*** Inhibición neural por autorreceptores y heterorreceptores ↓ Transmisión ganglionar ***SNC:*** Inhibición neural, ↑ temblores, hipotermia, analgesia	Enfermedad de Alzheimer Disfunción cognitiva Dolor
M_3	Expresión amplia en el SNC (< que otros mAChR), corteza cerebral, hipocampo Abundante en músculo liso y glándulas Corazón	Se acopla con $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑ sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA	*Músculo liso* ↑ Contracción (predominante en algunos, p. ej., vejiga) *Glándulas:* ↑ secreción (predominante en glándula salival) Aumenta la ingestión de alimento, peso corporal por depósitos adiposos Inhibición de la liberación de DA, síntesis de NO	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) Incontinencia urinaria Síndrome de intestino irritable

(*continúa*)

Cuadro 8-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos para acetilcolina (mAChR) (*continuación*).

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN CELULAR Y TISULAR[a]	RESPUESTA CELULAR[b]	RESPUESTA FUNCIONAL[c]	RELEVANCIA EN LA ENFERMEDAD
M_4	Expresión preferente en el SNC, sobre todo en prosencéfalo, también en el estriado, corteza cerebral, hipocampo	Se acopla con G_i/G_0 (sensible a PTX) Inhibición de AC, ↓ cAMP Activación de conductos de K^+ rectificadores de entrada Inhibición de conductos de Ca^{2+} activados por voltaje Hiperpolarización e inhibición	Inhibición mediada por autorreceptores y heterorreceptores de la liberación de transmisor en el SNC y la periferia Analgesia; actividad cataléptica Facilita la liberación de DA	Enfermedad de Parkinson Esquizofrenia Dolor neuropático
M_5	Sustancia negra Expresión baja en el SNC y la periferia mAChR predominante en las neuronas de VTA y la sustancia negra	Se acopla con $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA	Mediador de la dilatación de arterias y arteriolas cerebrales (?) Facilita la liberación de DA Aumento del comportamiento de búsqueda de droga y recompensa (p. ej., opiáceos, cocaína)	Farmacodependencia Enfermedad de Parkinson Esquizofrenia

PLC, fosfolipasa C; IP_3, ,4,5-trifosfato de inositol; PLD_2, fosfolipasa D; AA, ácido araquidónico; PLA, fosfolipasa A; AC, adenilil ciclasa; DA, dopamina; cAMP, AMP cíclico; nodo SA, nodo senoauricular; nodo AV, nodo auriculoventricular; HR, frecuencia cardiaca; PTX, toxina de tos ferina; VTA, área tegmentaria ventral.

[a] *Muchos órganos, tejido y células expresan multiples mAChR.*

[b] *Los mAChR M_1, M_3 y M_5 parecen acoplarse con las mismas proteínas y emitir señales por vías similares. De igual manera, los mAChR M_2 y M_4 se acoplan mediante proteínas G similares y emiten señales por vías similares.*

[c] *A pesar de que en muchos tejidos, órganos y células coexisten varios subtipos de mAChR, es probable que predomine un subtipo para ejercer una función particular; en otros, el predominio es igual.*

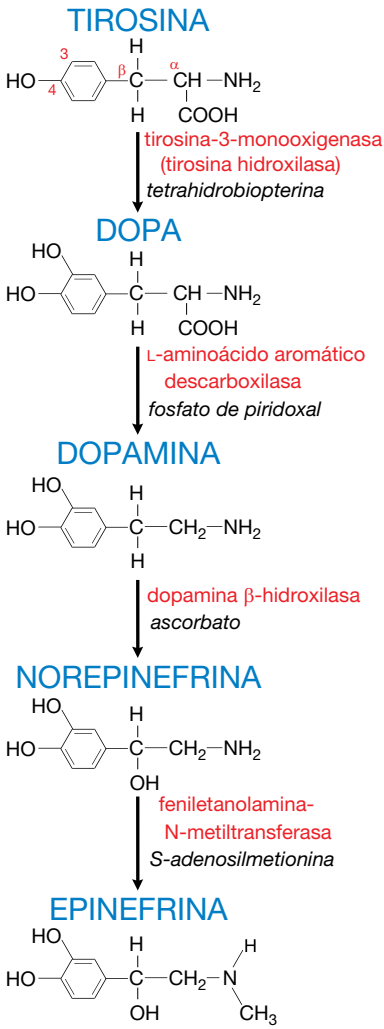


Figura 8-5 *Biosíntesis de catecolaminas.* Las enzimas implicadas se muestran en *rojo;* los cofactores esenciales en *cursivas*. El paso final sólo se produce en la médula suprarrenal y en unas cuantas vías neuronales del tallo encefálico que contienen epinefrina.

La figura 8-6 muestra las principales características de los mecanismos de la síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas, y sus modificaciones por fármacos.

En caso de las neuronas adrenérgicas, las enzimas que participan en la producción de NE se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas y luego se transportan por los axones hasta las terminaciones. Durante la síntesis, la hidroxilación de la tirosina en dopa y la descarboxilación de dopa hasta DA ocurren en el citoplasma. Luego, la DA se transporta por mecanismos activos a las vesículas de almacenamiento que contienen DbH, donde la mayor parte (casi 90%) se convierte en NE por acción de la DbH en los nervios simpáticos, el resto se metaboliza. La DA se convierte por efecto de la monoaminooxidasa (MAO) en un intermediario aldehídico, DOPAL, y luego se transforma en ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) por acción de la aldehído deshidrogenasa, y en menor medida en 3,4-dihidroxifeniletanol (DOPET) mediante la aldehído reductasa. A continuación, el DOPAC se convierte en HVA por O-metilación en sitios no neuronales.

La *médula suprarrenal* tiene dos tipos celulares distintivos que contienen catecolamina: las que contienen NE y las que tienen sobre todo epinefrina. Esta última población celular contiene la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT). En estas células, la NE formada en los gránulos sale de estas estructuras y se metila en el cito-

Cuadro 8-4

Enzimas para la síntesis de catecolaminas.

ENZIMA	PRESENCIA	DISTRIBUCIÓN SUBCELULAR	COFACTORES	ESPECIFICIDAD POR SUSTRATO	COMENTARIOS
TH	Diseminada	Citoplasma	BH_4, O_2, Fe^{2+}	Específica para L-tirosina	Paso limitante de velocidad. Su inhibición puede agotar la NE.
AAADC	Diseminada	Citoplasma	PO_4 de piridoxal	Inespecífica	La inhibición no altera mucho la NE y EPI tisulares.
DβH	Diseminada	Vesículas sinápticas	Ascorbato, O_2 (la DβH contiene Cu)	Inespecífica	La inhibición puede ↓ la concentración de NE y EPI.
PNMT	Sobre todo en la glándula suprarrenal	Citoplasma	SAM (donador de CH_3)	Inespecífica	La inhibición puede ↓ EPI/NE suprarrenal; regulada por glucocorticoides.

TH, tirosina hidroxilasa; AAADC, aminoácido aromático descarboxilasa; DβH, dopamina β hidroxilasa; PNMT, feniletanolamina N-metiltransferasa; SAM, S-adenosil metionina; BH4, tetrahidrobiopterina.

plasma hasta epinefrina, la cual reingresa a los gránulos cromafines, donde se almacena hasta ser liberada. La epinefrina representa ~80% de las catecolaminas en la médula suprarrenal, la NE ~20%. La concentración de *glucocorticoides*, secretados por la corteza suprarrenal, es un factor importante para el control de la velocidad de síntesis de epinefrina y la cantidad disponible para liberarla de la médula suprarrenal. El sistema vascular portal intrasuprarrenal transporta los corticoesteroides directamente a las células cromafines de la médula, donde inducen la síntesis de PNMT. Las actividades de la TH y la DbH también aumentan en la médula suprarrenal cuando se estimula la secreción de glucocorticoides.

Además de la síntesis *de novo*, las reservas de NE en las porciones terminales de las fibras adrenérgicas también se reponen mediante la recaptación y almacenamiento de NE después de su liberación. En este proceso participan al menos dos sistemas de transporte mediados por transportadores distintivos:

1. Uno a través de la membrana axónica desde el líquido extracelular hacia el citosol (el *transportador de NE [NET]*, antes llamado *captación 1*).
2. El otro del citosol hacia las vesículas de almacenamiento (*el transportador vesicular de monoaminas [VMAT2]*).

Los nervios simpáticos en conjunto eliminan ~87% de la NE liberada mediante la NET. Más de 70% de la NE recapturada se conserva mediante VMAT2 en las vesículas de almacenamiento. En contraste, la eliminación de las catecolaminas circulantes se hace sobre todo por mecanismos no neurales; el hígado y los riñones realizan más del 60% de la eliminación.

ALMACENAMIENTO DE CATECOLAMINAS. Las catecolaminas se almacenan en vesículas, lo que asegura si liberación regulada. La VMAT2 se activa por el pH y gradientes de potencial que se establecen mediante un *protón traslocasa dependiente de ATP*. Por cada molécula de amina captada se expulsan dos iones H^+. Los transportadores de monoamina transportan DA, NE, epinefrina y 5HT. La *reserpina* inhibe el transporte de monoamina hacia las vesículas de almacenamiento y al final conduce al agotamiento de catecolamina en las terminaciones nerviosas simpáticas y el cerebro.

Existen dos transportadores de membrana neuronales para catecolaminas, el *transportador de NE* (NET) y el *transportador de DA* (DAT) (cuadro 8-5). El NET es dependiente de Na^+ y se bloquea de manera selectiva con *cocaína* y *antidepresivos tricíclicos* (p. ej., imipramina). Este transportador tiene mayor afinidad por la NE que por la epinefrina.

Los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., efedrina y tiramina) ejercen parte de sus efectos mediante el desplazamiento y liberación de NE de las terminaciones nerviosas hacia las células

efectoras. Estos compuestos son sustratos del NET. Como resultado de su transporte a través de la membrana neuronal y su liberación en el axoplasma, dejan al NET disponible en la superficie interna de la membrana para el transporte externo de NE ("difusión por intercambio facilitada"). Estas aminas también movilizan la NE almacenada en las vesículas por competencia por el proceso de captación vesicular (VMAT2).

Tres *transportadores extraneuronales* (ENT) trasladan diversos sustratos endógenos y exógenos (cuadro 8-5). El ENT (o captación 2 y OCT3) es un transportador catiónico con menor afinidad por las

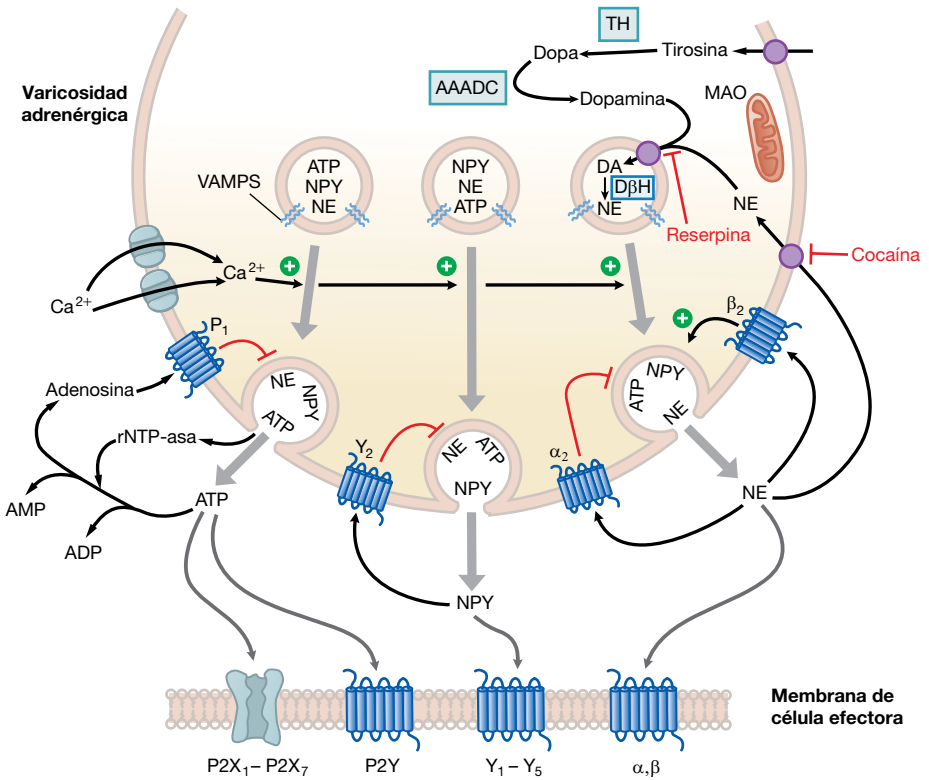


Figura 8-6 *Una unión neuroefectora adrenérgica.* La tirosina se transporta a la varicosidad y se convierte en dopa mediante la tirosina hidroxilasa (TH); la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC) convierte la dopa en dopamina (DA). Las vesículas de la varicosidad captan la dopamina mediante el transportador VMAT2, el cual se bloquea con reserpina. Este transportador también capta la NE citoplásmica. La DA se convierte en NE en la vesícula por acción de la dopamina β-hidroxilasa (DβH). La NE se almacena en vesículas junto con otros cotransmisores, NPY y ATP, según la unión neuroefectora particular. La liberación de los transmisores se produce con la despolarización de la varicosidad, que permite la entrada de Ca^{2+} por los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Las concentraciones altas de Ca^{2+} inducen la fusión de la membrana vesicular con la membrana de la varicosidad, con la exocitosis subsiguiente de los transmisores, como se describe en la leyenda de la figura 8-4. Las NE, NPY y ATP pueden almacenarse en las mismas vesículas o en otras distintas y se liberan al mismo tiempo. Una vez en la sinapsis, la NE puede interactuar con los receptores adrenérgicos α y β para producir la respuesta característica del efector. Los receptores adrenérgicos son GPCR. Los receptores α y β también se localizan antes de la sinapsis, donde la NE puede disminuir (α_2) o facilitar (β) su propia liberación y la de los cotransmisores. El mecanismo principal por el que se elimina la NE de la sinapsis es el transportador para captación neuronal sensible a la cocaína, NET. Una vez transportada al citosol, la NE puede almacenarse de nuevo en la vesícula o metabolizarse mediante monoaminooxidasa (MAO). El NPY ejerce sus efectos mediante la activación de los receptores NPY, de los que se conocen al menos 5 tipos (Y_1 a Y_5), todos GPCR. El NPY puede modificar su propia liberación y la de otros transmisores mediante los receptores presinápticos de tipo Y_2; el NPY se elimina de la sinapsis por degradación metabólica con peptidasas. El ATP ejerce sus efectos mediante la activación de receptores P2X o receptores P2Y (cuadro 14-8). El ATP puede actuar antes de la unión para modificar su propia liberación a través de los receptores para ATP o por degradación metabólica hasta adenosina, la cual actúa en receptores P1 (para adenosina). El mecanismo de eliminación principal del ATP de la sinapsis es mediante nucleotidasas liberables (rNTP-asa) y ectonucleotidasas fijas en la célula.

Cuadro 8-5

Características de los transportadores de la membrana plasmática para catecolaminas endógenas.

TIPO DE TRANSPORTADOR	ESPECIFICIDAD POR SUSTRATO	TEJIDO	REGIÓN/TIPO CELULAR	INHIBIDORES
Neuronal				
NET	DA > NE > EPi	Todo el tejido con inervación simpática	Nervios simpáticos	Desipramina
		Médula suprarrenal	Células cromafines	Cocaína
		Hígado	Células endoteliales capilares	Nisoxetina
		Placenta	Sincitiotrofoblasto	
DAT	DA > NE > EPi	Riñón	Endotelio	Cocaína
		Estómago	Células parietales y endoteliales	Imazindol
		Páncreas	Conducto pancreático	
No neuronal				
OCT1	DA > EPi >> NE	Hígado	Hepatocitos	Isocianinas
		Intestino	Células endoteliales	Corticosterona
		Riñón (no humano)	Túbulo distal	
OCT2	DA >> NE > EPi	Riñón	Túbulos medulares proximales y distales	Isocianinas
		Cerebro	Células gliales de regiones ricas en DA, algunas neuronas no adrenérgicas	Corticosterona
ENT (OCT 3)	EPi >> NE > DA	Hígado	Hepatocitos	Isocianinas
		Cerebro	Células gliales, otras	Corticosterona
		Corazón	Miocitos	*O*-metil-isoproterenol
		Vasos sanguíneos	Células endoteliales	
		Riñón	Corteza, túbulos proximales y distales	
		Placenta	Sincitiotrofoblasto (membrana basal)	
		Retina	Fotorreceptores, células amacrinas ganglionares	

NET, transportador de norepinefrina, antes conocido como captación 1; DAT, transportador de dopamina; ENT (OCT3), transportador extraneuronal, antes llamado captación 2; OCT 1, OCT 2, transportadores de cationes orgánicos; EPI, epinefrina; NE, norepinefrina; DA, dopamina.

catecolaminas que el NET y favorece la epinefrina sobre la NE y la DA. Otros miembros de esta familia son los transportadores catiónicos orgánicos OCT1 y OCT2 (capítulo 5).

LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS. No se conocen por completo los detalles del acoplamiento excitación-secreción en las neuronas simpáticas y la médula suprarrenal. El fenómeno desencadenante es la entrada de Ca^{2+}, que causa exocitosis del contenido de los gránulos, incluidos epinefrina, ATP, algunos péptidos neuroactivos o sus precursores, cromograninas y DβH.

REGULACIÓN PREVIA A LA UNIÓN DE LA LIBERACIÓN DE NOREPINEFRINA. Después de su liberación de las terminaciones simpáticas, los tres cotransmisores simpáticos (*NE, neuropéptido Y [NPY] y ATP*) pueden retroalimentar a los *receptores previos a la unión* para inhibir la liberación unos de otros. Los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} son los principales receptores previos a la unión que inhiben la liberación del transmisor en sitios seleccionados. El NPY, que actúa sobre los receptores Y_2, y la adenosina derivada del ATP, que actúa en los receptores P1, también inhiben la liberación del neurotransmisor simpático. Muchos heterorreceptores en las varicosidades de los nervios simpáticos también inhiben la

liberación de neurotransmisores simpáticos; los receptores incluyen a los muscarínicos M_2 y M_4, y receptores para 5HT, PG E_2, histamina, encefalina y DA. La liberación de neurotransmisor simpático puede intensificarse con la activación de los receptores adrenérgicos β_2, los receptores AT_2 para angiotensina y los nAChR.

TERMINACIÓN DE LAS ACCIONES DE LAS CATECOLAMINAS. Las acciones de la NE y la epinefrina se terminan por:

- Recaptación *a las terminaciones nerviosas* mediante el NET.
- *Dilución por difusión* fuera de la hendidura sináptica y *captación extraneuronal* mediante ENT, OCT1 y OCT2.

METABOLISMO DE CATECOLAMINAS. Después de su captación, las catecolaminas se metabolizan mediante la *monoaminooxidasa* (MAO) y *catecol-O-metiltransferasa* (COMT). La MAO metaboliza el transmisor que se liberó dentro de la terminación nerviosa. La COMT, sobre todo en el hígado, tiene un papel importante en el metabolismo de las catecolaminas endógenas circulantes y las administradas. La MAO y la COMT actúan en secuencia junto con la aldehído reductasa, aldehído deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa para producir diversos intermediarios de la vía al ácido vainillilmandélico, que se secreta en la orina (figura 8-7).

Las dos enzimas tienen distintas localizaciones en la célula: la MAO se relaciona con la superficie externa de las mitocondrias; la mayor parte de la COMT se encuentra en el citoplasma. Ambas enzimas tienen una distribución amplia en el cuerpo, pero la cantidad de COMT es baja o nula en las neuronas simpáticas. Los sustratos fisiológicos de COMT incluyen L-dopa, las tres catecolaminas endógenas (DA, NE y EPI), sus metabolitos hidroxilados, catecolestrógenos, ácido ascórbico e intermediarios dihidroxiindólicos de la melanina. Existen dos isoenzimas diferentes de MAO (MAO-A y MAO-B) en proporciones muy variables en distintas células del SNC y tejidos periféricos. En el cerebro, la MAO-A se localiza en todas las regiones que contienen catecolaminas. Por otra parte, la MAO-B se encuentra sobre todo en regiones conocidas por sintetizar y almacenar 5HT. Los inhibidores de la MAO son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la depresión mental (capítulos 15 y 22). Los inhibidores de la MAO (p. ej., *pargilina* y *nialamida*) elevan la concentración de NE, DA y 5HT en el cerebro y otros tejidos.

Las células cromafines de la médula suprarrenal contienen MAO y COMT; la COMT se encuentra sobre todo como la forma enzimática unida a la membrana, en contraste con la forma localizada en el citoplasma de los tejidos no neuronales.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS. Los receptores adrenérgicos se clasifican como α o β, con subtipos de cada grupo (cuadro 8-6). La clasificación original se basó en el orden de potencia de los agonistas:

- Epinefrina ≥ norepinefrina >> isoproterenol para los receptores adrenérgicos α.
- Isoproterenol > epinefrina ≥ norepinefrina para los receptores adrenérgicos β.

BASES MOLECULARES DE LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO. Todos los receptores adrenérgicos son GPCR que vinculan las proteínas G heterotriméricas. Cada tipo principal tiene preferencia por una clase particular de proteínas G; o sea, α_1 por G_q, α_2 por G_i y β por G_s (cuadro 8-6). Las respuestas que siguen a la activación se deben a los efectos mediados por la proteína G en la generación de segundos mensajeros y en la actividad de los conductos iónicos, como se explica en el capítulo 3. Las vías se superponen mucho con las descritas para los receptores muscarínicos para ACh.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS α. Los receptores α_1 (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}) y los receptores α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) son proteínas heptahelicoidales que se acoplan de manera diferenciada con diversas proteínas G para regular la contracción del músculo liso, las vías secretoras y el crecimiento celular (cuadro 8-6).

RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1. La estimulación de los receptores α_1 activa la vía G_q-PLCβ-IP_3/DAG-Ca^{2+} e induce la activación de PKC y otras vías sensibles al Ca^{2+} y la calmodulina, como las cinasas CaM; las consecuencias dependen de la diferenciación celular (p. ej., contracción del músculo liso vascular, activación de eNOS en el endotelio vascular) (capítulo 3). La activación de los subtipos del receptor α_1 también estimula varias fosfolipasas (PLA_2, PLD).

La PKC fosforila muchos sustratos, incluidas proteínas de membrana como conductos, bombas y proteínas de intercambio iónico (p. ej., ATP-asa para transporte de Ca^{2+}). La estimulación del receptor α_1 sobre la PLA_2 conduce a la liberación de araquidonato libre, que luego se metaboliza mediante la ciclooxigenasa (produce prostaglandinas)

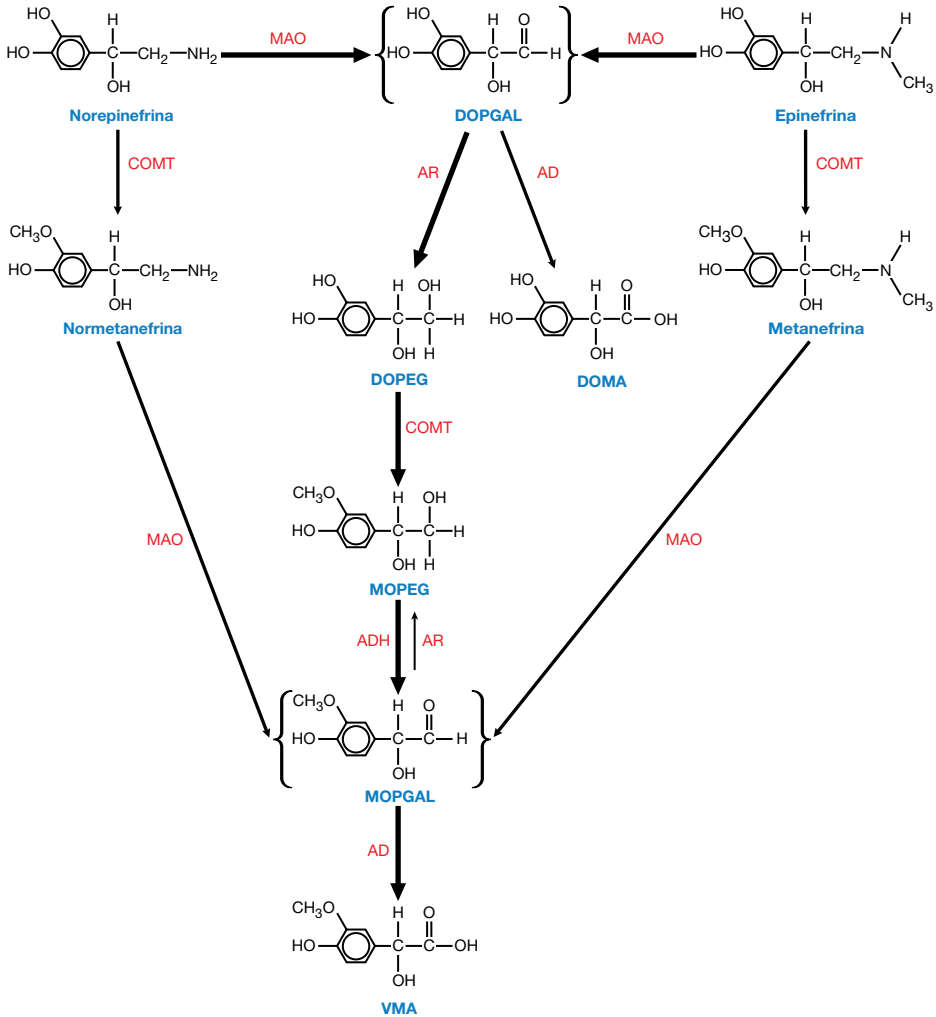


Figura 8-7 *Metabolismo de las catecolaminas.* Primero, la NE y la EPI se desaminan por vía oxidativa hasta un intermediario de corta duración (DOPGAL) mediante la monoaminooxidasa (MAO). A continuación, DOPGAL se metaboliza hasta metabolitos desaminados más estables tipo alcohol o ácido. La aldehído deshidrogenasa (AD) metaboliza DOPGAL hasta ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA), mientras que la aldehído reductasa (AR) metaboliza el DOPGAL hasta 3,4-dihidroxifenil glicol (DOPEG). En condiciones normales, el DOMA es un metabolito menor y DOPEG es el metabolito principal de la NE y la EPI. Una vez que el DOPEG sale de los sitios donde se forma (nervios simpáticos; médula suprarrenal), se convierte en 3-metoxi,4-hidroxifenilglicol (MOPEG) por acción de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Luego, el MOPEG se transforma en el aldehído inestable (MOPGAL) por efecto de la alcohol deshidrogenasa (ADH) y por último, en ácido vainillilmandélico (VMA) por acción de la aldehído deshidrogenasa. El VMA es el principal producto terminal. Otra vía de la síntesis de VMA es por conversión NE o EPI en normetanefrina o metanefrina por efecto de COMT, ya sea en la médula suprarrenal o en sitios no neuronales, con el metabolismo subsiguiente hasta MOPGAL y de ahí a VMA. Las catecolaminas también se metabolizan mediante *sulfotransferasas*.

y la lipooxigenasa (genera leucotrienos) (capítulo 33); la PLD hidroliza la fosfatidilcolina para generar ácido fosfatídico. En casi todo el músculo liso, el aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular causa contracción (capítulo 3 y figura 3-14). En contraste, el aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular derivado de la estimulación de los receptores α_1 en el músculo liso GI causa hiperpolarización y relajación por la activación de conductos de K^+ dependientes de Ca^{2+}. Los receptores α_1 activan las MAPK, PI3K y otras enzimas que influyen en el crecimiento y proliferación celulares.

Cuadro 8-6

Características de los subtipos de receptores adrenérgicos.[a]

	ACOPLAMIENTO CON PROTEÍNA G	EFECTORES PRINCIPALES	LOCALIZACIÓN HÍSTICA	EFECTOS DOMINANTES[b]
α_{1A}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Conductos Ca^{2+} ↑ Intercambiador Na^+/H^+ Modulación de conductos K^+ ↑ Señalización MAPK	Corazón, pulmón Hígado Músculo liso Vasos sanguíneos Conducto deferente Próstata Cerebelo Corteza Hipocampo	• Receptor dominante para contracción de músculo liso vascular. • Induce crecimiento y estructura cardiacos. • Vasoconstricción de grandes arteriolas de resistencia en el músculo esquelético.
α_{1B}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Conductos Ca^{2+} ↑ Intercambiador Na^+/H^+ Modulación de conductos K^+ ↑ Señalización MAPK	Riñón, pulmón Bazo Vasos sanguíneos Corteza Tallo encefálico	• El tipo más abundante en el corazón. • Induce crecimiento y estructura cardiacos.
α_{1D}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Conductos Ca^{2+} ↑ Intercambiador Na^+/H^+ Modulación de conductos K^+ ↑ Señalización MAPK	Plaquetas, aorta Arteria coronaria Próstata Corteza Hipocampo	• Receptor dominante para vasoconstricción en aorta y coronarias.
α_{2A}	$G\alpha_i$ $G\alpha_o$ (α_{o1},/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Plaquetas Neuronas simpáticas Ganglios autonómicos Páncreas Vasos coronarios/ SNC Locus cerúleo Tallo encefálico, médula espinal	• Receptor inhibidor dominante en las neuronas simpáticas. • Vasoconstricción de vasos precapilares en el músculo esquelético.
α_{2B}	Familia $G\alpha_i$ Familia $G\alpha_o$ (α_{o1},/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Hígado, riñón Vasos sanguíneos Vasos coronarios/ SNC Diencéfalo Páncreas Plaquetas	• Principal mediador de vasoconstricción α_2.
α_{2C}	$G\alpha_i$ ($\alpha_{11}/\alpha_{12}/\alpha_{13}$) $G\alpha_o$ (α_{o1}/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Ganglios basales Corteza Cerebelo Hipocampo	• Receptor dominante que modula la neurotransmisión por DA. • Receptor dominante, inhibe liberación hormonal de la médula suprarrenal.

(*continúa*)

Cuadro 8-6

Características de los subtipos de receptores adrenérgicos.[a] (*continuación*).

	ACOPLAMIENTO CON PROTEÍNA G	EFECTORES PRINCIPALES	LOCALIZACIÓN HÍSTICA	EFECTOS DOMINANTES[b]
β_1	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Conductos Ca^{2+} tipo L	Corazón, riñón Adipocitos Músculo esquelético Núcleo olfatorio Corteza Tallo encefálico Núcleos cerebelares Médula espinal	• Mediador dominante de efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en el corazón.
β_2[c]	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Conductos Ca^{2+}	Corazón, pulmón Vasos sanguíneos Músculo liso bronquial y GI Riñón Músculo esquelético Bulbo olfatorio Corteza Hipocampo	• Relajación de músculo liso. • Hipertrofia del músculo esquelético.
β_3[c,d]	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Conductos Ca^{2+}	Tejido adiposo Tubo digestivo Corazón	• Efectos metabólicos.

AC, adenilil ciclasa; EPI, epinefrina; NE, norepinefrina; Iso, isoproterenol; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario.

[a] Se conocen al menos tres subtipos de receptores adrenérgicos α_1 y α_2, pero no se han definido con claridad las diferencias en sus mecanismos de acción.

[b] En algunas especies (p. ej., rata), las respuestas metabólicas en el hígado están mediadas por receptores adrenérgicos α_1, mientras que en otras (p. ej., perro) predominan los receptores adrenérgicos β_2. Parece que en los humanos, ambos tipos de receptores contribuyen a las respuestas.

[c] El acoplamiento del receptor β con la señalización celular puede ser más compleja. Además de acoplarse con G_s para estimular la AC, los receptores β_2 pueden activar la vía de señalización a través de la vía GRK/β-arrestina. Los receptores β_2 y β_3 pueden acoplarse con G_s y G_i de una manera que refleja la estereoquímica agonista. Véase también el capítulo 12.

[d] Es probable que las respuestas metabólicas en los tejidos con características farmacológicas atípicas (p. ej., adipocitos) estén mediadas por los receptores β_3. La mayoría de los antagonistas del receptor β (incluido el propranolol) no bloquea estas respuestas.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_2. Los *receptores adrenérgicos* α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) se acoplan con diversos efectores, lo que casi siempre inhibe la adenilil ciclasa (reduce la señalización por la vía de AMP cíclico-PKA) y activa conductos de K^+ activados por proteínas G (lo que hiperpolariza la membrana).

La activación de los receptores α_{2A} inhibe la liberación de NE de las terminaciones nerviosas simpáticas y suprime la señal simpática del cerebro, lo que causa hipotensión. Es probable que en el SNC, los receptores α_{2A} medien los efectos antinociceptivos, sedación, hipotermia, hipotensión y las conductas de los agonistas α_2. El receptor α_{2B} es el principal mediador de la vasoconstricción inducida por los receptores α_2, mientras que el receptor α_{2C} es el predominante para inhibir la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal y modular la neurotransmisión por dopamina en el cerebro.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS β. Los receptores β regulan muchas funciones, incluidas la frecuencia y la contractilidad cardiacas, la relajación del músculo liso y múltiples fenómenos metabólicos en muchos tejidos, incluido el adiposo, hepático y muscular esquelético (cuadro 8-1). Los tres subtipos de receptores β (β_1, β_2 y β_3) se acoplan con G_s y activan la adenilil ciclasa (cuadro 8-6). Sin embargo,

datos recientes sugieren posibles diferencias en las señales distales y en los fenómenos activados por los tres receptores β.

Los receptores β_1, β_2 y β_3 difieren en sus vías de señalización intracelular y en su localización subcelular. La estimulación de los receptores β_2 produce un aumento transitorio en la frecuencia cardiaca que va seguido por un descenso prolongado. Luego del pretratamiento con la toxina de tos ferina, que impide la activación de G_i, se elimina el efecto cronotrópico negativo de β_2. Se cree que estas propiedades de señalización específicas de los subtipos de receptores β se relacionan con el vínculo selectivo por subtipo con el andamiaje intracelular y las proteínas de señalización. En condiciones normales, los receptores β_2 están confinados en caveolas en las membranas de los miocitos cardiacos; la importancia de la compartimentalización de los componentes de la vía del AMP cíclico se describe en el capítulo 3.

FALTA DE RESPUESTA A LAS CATECOLAMINAS. La exposición de células y tejidos sensibles a las catecolaminas a los agonistas adrenérgicos causa una disminución progresiva en su capacidad para responder a tales compuestos. Este fenómeno se conoce como *carácter refractario, desensibilización* o *taquifilaxia* (capítulo 3). Muchos mecanismos participan en la desensibilización, como la fosforilación del receptor por acción de cinasas del receptor para proteína G (GRK) y cinasas de señalización, como PKA y PKC; secuestro y endocitosis de receptores; interacción con proteínas del andamiaje; y activación de fosfodiesterasas específicas de nucleótidos cíclicos. El sistema del receptor β_2 es el mejor estudiado en este aspecto.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Cada paso de la neurotransmisión (figuras 8-3, 8-4 y 8-6) representa un punto potencial de intervención terapéutica. Esto se muestra en los diagramas de las terminaciones colinérgica y adrenérgica, y en sus sitios posteriores a la unión (figuras 8-4 y 8-6). Los fármacos que influyen en los procesos de cada paso de la transmisión en las uniones colinérgicas y adrenérgicas se resumen en el cuadro 8-7.

OTROS NEUROTRANSMISORES AUTONÓMICOS

La mayoría de las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico contienen más de un neurotransmisor putativo (capítulo 14). Aunque las divisiones parasimpática y simpática del sistema nervioso autónomo y las acciones de la ACh y la NE todavía representan el marco esencial para estudiar la función autónoma, muchos otros mensajeros químicos, como las purinas, eicosanoides, NO y péptidos, modulan o median respuestas que siguen a la estimulación del SNA.

ATP. El ATP es un cotransmisor con la NE. Los nervios simpáticos almacenan ATP y NE en las mismas vesículas sinápticas, y los dos cotransmisores se liberan juntos. La ATP y la NE también pueden liberarse de subgrupos separados de vesículas y están sujetos a regulación diferencial. Además, existe evidencia de que el ATP puede ser un cotransmisor con la ACh en ciertos nervios parasimpáticos posganglionares.

NEUROPÉPTIDO Y. Los NPY tienen una distribución amplia en los sistemas nerviosos central y periférico. El NPY se localiza y libera junto con la NE y el ATP en la mayoría de los nervios simpáticos del sistema nervioso periférico, sobre todo los que inervan vasos sanguíneos. Por lo tanto, es probable que junto con la NE y el ATP, el NPY sea un tercer cotransmisor simpático. Las funciones del NPY incluyen 1) efectos contráctiles posteriores a la unión directos; 2) potenciación de los efectos contráctiles de los otros cotransmisores simpáticos, y 3) modulación inhibidora de la liberación inducida por estimulación nerviosa de los tres cotransmisores simpáticos.

VIP Y ACh. El VIP y la ACh coexisten en las neuronas autonómicas periféricas, quizá en poblaciones separadas de vesículas de almacenamiento. Hay evidencia de su transmisión conjunta en el control de la salivación.

TRANSMISIÓN NO ADRENÉRGICA, NO COLINÉRGICA (NANC) POR PURINAS. Hay evidencia de la existencia de transmisión NANC en el SNA y de neurotransmisión purinérgica en el tubo digestivo, aparato genitourinario y ciertos vasos sanguíneos. En realidad, el ATP cumple todos los criterios de un neurotransmisor. La adenosina, generada del ATP liberado por ectoenzimas y nucleotidasas liberables, actúa como modulador porque inhibe la liberación del transmisor por retroalimentación. Los receptores purinérgicos se clasifican como receptores para adenosina (*P1*) y ATP (*P2X* y *P2Y*). Los receptores para adenosina y los receptores P2Y ejercen sus efectos mediante proteínas G, mientras que los receptores P2X son una subfamilia de los conductos iónicos activados por ligando (figura 14-8). Las metilxantinas (p. ej., cafeína y teofilina) bloquean de manera preferente los receptores para adenosina (capítulo 36).

MODULACIÓN DE LAS RESPUESTAS VASCULARES MEDIANTE FACTORES DERIVADOS DEL ENDOTELIO; NO. Es necesario un endotelio intacto para lograr la relajación vascular como respuesta a los ligandos fisiológicos con receptores vinculados con G_q en las células endoteliales y a la ACh exógena. Como respuesta a diversos compuestos vasoactivos y estímulos físicos, las células endoteliales producen y liberan un vasodilatador llamado factor

de relajación derivado del endotelio (EDRF), que ahora se sabe es óxido nítrico (NO). Con menor frecuencia se liberan un factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y un factor de contracción derivado del endotelio (EDCF). La producción de NO contribuye al tono vascular y, por tanto, puede modular la influencia de los agonistas y antagonistas α y β. La figura 3-14 presenta más información sobre los múltiples sistemas de señalización que pueden influir en el tono vascular.

Cuadro 8-7

Sustancias representativas con acción en las uniones neuroefectoras colinérgicas y adrenérgicas periféricas (*continuación*).

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	SUSTANCIAS	EFECTO
1. Interferencia con la síntesis del transmisor.	Colinérgico	Inhibidores de ChAT	Agotamiento mínimo de ACh.
	Adrenérgico	α-Metiltirosina (inhibición de TH)	Agotamiento de NE.
2. Vía de transmisor endógeno para transformación metabólica.	Adrenérgico	Metildopa	Desplazamiento de NE por α-metil-NE, un agonista α_2 que reduce la señal simpática del SNC (similar a la clonidina).
3. Bloqueo del sistema de transporte en la membrana de la terminación nerviosa.	Colinérgico	Hemicolinio	Bloquea la captación de colina, con agotamiento consecuente de ACh.
	Adrenérgico	Cocaína, imipramina	Acumulación de NE en los receptores.
4. Bloqueo del sistema de transporte de las vesículas de almacenamiento.	Colinérgico	Vesamicol	Bloqueo de almacenamiento de ACh.
	Adrenérgico	Reserpina	Agotamiento de NE de las vesículas de almacenamiento; simpatectomía química.
5. Promoción de exocitosis o desplazamiento del transmisor de los sitios de almacenamiento.	Colinérgico	Latrotoxinas	Colinomimético seguido de anticolinérgico.
	Adrenérgico	Anfetamina, tiramina	Simpatomimético.
6. Prevención de liberación del transmisor.	Colinérgico	Toxina botulínica	Anticolinérgico.
	Adrenérgico	Bretilio, guanadrel	Antiadrenérgico.
7. Mimetismo del transmisor en los sitios posteriores a la unión.	Colinérgico		
	Muscarínico[a]	Metacolina, betanecol	Colinomimético.
	Nicotínico[b]	Nicotina, epibatidina, citisina	Colinomimético.
	Adrenérgico		
	α_1	Fenilefrina	Agonista α_1 selectivo.
	α_2	Clonidina	Simpaticomimético (periferia); reduce la señal simpática (SNC).
	α_1, α_2	Oximetazolina	Agonista α no selectivo.
	β_1	Dobutamina	Estimulación cardiaca selectiva (cierta activación α_1).
	β_2	Terbutalina, albuterol, metaproterenol	Agonista selectivo del receptor β_2 (inhibición selectiva de la contracción del músculo liso).
	β_1, β_2	Isoproterenol	Agonista β no selectivo.

(*continúa*)

Cuadro 8-7

Sustancias representativas con acción en las uniones neuroefectoras colinérgicas y adrenérgicas periféricas (*continuación*).

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	SUSTANCIAS	EFECTO
8. Bloqueo del receptor simpático.	Colinérgico		
	Muscarínico[a]	Atropina	Bloqueo muscarínico.
	Nicotínico (N_m)[b]	*d*-Tubocurarina, atracurio	Bloqueo neuromuscular.
	Nicotínico (N_n)[b]	Trimetafán	Bloqueo ganglionar.
	Adrenérgico		
	α_1, α_2	Fenoxibenzamina	Bloqueo no selectivo del receptor α (irreversible).
	α_1, α_2	Fentolamina	Bloqueo nos electivo del receptor α (reversible).
	α_1	Preazosina, terazosina, doxazosina	Bloqueo selectivo del receptor α_1 (reversible).
	α_2	Yohimbina	Bloqueo selectivo del receptor α_2.
	β_1, β_2	Propranolol	Bloqueo β no selectivo.
	β_1	Metoprolol, atenolol	Bloqueo selectivo del receptor β_1. (miocardiocitos; células j-g renales)
	β_2	—	Bloqueo selectivo del receptor β_2 (músculo liso).
9. Inhibición de la degradación enzimática del transmisor.	Colinérgico	Inhibidores de AChE, edrofonio, neostigmina, piridostigmina	Colinomimético (sitios muscarínicos).
	Adrenérgico	Inhibidores no selectivos de MAO Paragilina, nialamida	Bloqueo de despolarización (sitios nicotínicos).
		Inhibidor selectivo de MAO-B Selegilina	Poco efecto directo en la NE o respuesta simpática; potenciación de tiramina.
		Inhibidor periférico de COMT Entacapona	Adjunto en la enfermedad de Parkinson.
		Inhibidor de COMT Tolcapona	Adjunto en la enfermedad de Parkinson.

ACh, acetilcolina; AChE, esterasa de acetilcolina; ChAT, colina acetiltransferasa; COMT, catecol-O-metil transferasa; MAO, monoaminooxidasa; NE, norepinefrina; células j-g, células secretoras de renina en el complejo yuxtaglomerular del riñón; TH, tiroxina hidroxilasa.

[a] *Existen al menos cinco subtipos de receptores muscarínicos. Los agonistas tienen poca selectividad por los subtipos, mientras que varios antagonistas tienen selectividad parcial por subtipo (cuadro 8-3).*

[b] *Se han identificado dos subtipos de receptores nicotínicos musculares para acetilcolina y varios subtipos de receptores neuronales (cuadro 8-2).*

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 9

Agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos

ACETILCOLINA Y RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los receptores muscarínicos para acetilcolina en el sistema nervioso periférico central se encuentran sobre todo en células efectoras (blanco) autonómicas inervadas por fibras parasimpáticas posganglionares. Los receptores muscarínicos también se encuentran en los ganglios autonómicos y en algunas células (p. ej., células endoteliales vasculares) que de manera paradójica reciben poca o ninguna inervación colinérgica. Dentro del sistema nervioso central (SNC), el hipocampo, la corteza y el tálamo tienen la mayor densidad de receptores muscarínicos. La acetilcolina (ACh), el neurotransmisor natural para estos receptores, no tiene aplicaciones terapéuticas sistémicas porque sus acciones son difusas y su hidrólisis, catalizada por la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa plasmática, es rápida. Los agonistas muscarínicos simulan los efectos de la ACh en estos sitios y son congéneres de ésta con acción más prolongada o alcaloides naturales.

Las sinapsis colinérgicas se encuentran en:

- Sitios efectores autonómicos inervados por nervios parasimpáticos posganglionares (o en las glándulas sudoríparas, por los nervios simpáticos posganglionares).
- Ganglios simpáticos y parasimpáticos, y la médula suprarrenal, inervados por nervios autonómicos preganglionares.
- Placas terminales motoras en el músculo esquelético, inervadas por nervios motores somáticos.
- Ciertas sinapsis en el CNS, donde la ACh puede tener acciones presinápticas o postsinápticas.

Las acciones de la ACh y los fármacos relacionados en los sitios efectores autonómicos se denominan *muscarínicas* con base en la observación de que el alcaloide muscarina actúa de manera selectiva en esos sitios y tiene los mismos efectos cualitativos que la ACh (cuadro 8-1). Los receptores muscarínicos se encuentran en los ganglios autonómicos y en la médula suprarrenal, pero su función principal es la modulación de los efectos nicotínicos de la ACh en estos sitios (capítulo 11). Los receptores muscarínicos tienen una distribución muy amplia en el SNC y median muchas respuestas importantes. Las acciones de la ACh y sus congéneres en los receptores muscarínicos pueden bloquearse de manera competitiva con atropina.

PROPIEDADES Y SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los receptores muscarínicos comprenden cinco productos genéticos distintos designados M_1 a M_5 (cuadro 8-3). Los receptores muscarínicos son GPCR que a su vez se acoplan con varios efectores celulares. La selectividad no es absoluta, pero en general la estimulación de los receptores M_1, M_3 y M_5 activa la vía G_q-PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}, lo que genera diversas respuestas mediadas por Ca^{2+}. En cambio, los receptores muscarínicos M_2 y M_4 se acoplan con las proteínas G sensibles a la toxina de tos ferina, G_i y G_o, para inhibir la adenilato ciclasa y regular conductos iónicos específicos.

Los cinco subtipos de receptores muscarínicos tienen una distribución amplia en el CNS y los tejidos periféricos; la mayoría de las células expresan al menos dos subtipos (cuadro 8-3). El receptor M_2 es el subtipo predominante en el control colinérgico del corazón, mientras que el receptor M_3 es el subtipo predominante en el control colinérgico del músculo liso, glándulas secretoras y el ojo. El receptor M_1 tiene una función importante en la modulación de la transmisión colinérgica nicotínica en los ganglios.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ACETILCOLINA

APARATO CARDIOVASCULAR. La ACh tiene cuatro efectos principales en el aparato cardiovascular:

- Vasodilatación.
- Descenso de la frecuencia cardiaca (efecto cronotrópico negativo).
- Disminución en la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular (AV) (efecto dromotrópico negativo).
- Disminución en la fuerza de contracción cardiaca (efecto inotrópico negativo).

El efecto inotrópico negativo es menos significativo en los ventrículos que en las aurículas. Algunas de las respuestas pueden ocultarse mediante los reflejos del barorreceptor y otros reflejos que amortiguan las respuestas directas a la ACh. Aunque la ACh rara vez se administra por vía sistémica, sus acciones en el corazón son importantes porque los efectos cardiacos de los glucósidos cardiacos, antiarrítmicos y muchos otros fármacos se deben al menos en parte a los cambios en el estímulo parasimpático (vagal) del corazón. Además, la estimulación aferente de las vísceras durante las intervenciones quirúrgicas puede aumentar de manera refleja la estimulación vagal del corazón.

La inyección intravenosa de una pequeña dosis de ACh produce un descenso transitorio de la presión sanguínea por la vasodilatación generalizada (mediada por NO endotelial vascular), casi siempre acompañada de taquicardia refleja. Se requiere una dosis mucho más alta para obtener efectos directos de ACh en el corazón, como la bradicardia o bloqueo de conducción en el nódulo AV. La vasodilatación generalizada producida por la ACh exógena se debe a la estimulación de los receptores muscarínicos, sobre todo del subtipo M_3, situado en las células endoteliales vasculares a pesar de la falta aparente de inervación colinérgica. La ocupación de los receptores con un agonista activa la vía de G_q-PLC-IP_3, lo que induce activación dependiente de Ca^{2+}-calmodulina de la NO sintasa endotelial, con producción de NO que difunde a las células musculares lisas vasculares adyacentes y las relaja (capítulos 3 y 8). Si se daña el endotelio, como ocurre en diversas condiciones fisiopatológicas, la ACh actúa sobre todo en los receptores M_3 situados en las células del músculo liso vascular, donde causan vasoconstricción.

La ACh tiene efecto *directo* en la función cardiaca, también actúa en forma *indirecta* mediante la inhibición de la estimulación adrenérgica del corazón. Los efectos cardiacos de la ACh están mediados sobre todo por receptores muscarínicos M_2 que se acoplan con G_i/G_o. Los efectos *directos* incluyen:

- Aumento del flujo de K^+ activado por ACh ($I_{K\text{-}ACh}$) a causa de la activación de los conductos K-ACh.
- Disminución del flujo de Ca^{2+} tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) por inhibición de los conductos de Ca^{2+} tipo L.
- Disminución del flujo del marcapasos cardiaco (I_f) por inhibición de los conductos HCN (marcapasos).

Los efectos *indirectos* incluyen:

- Descenso mediado por G_i en el AMP cíclico (cAMP), que se opone y contrarresta el aumento de cAMP mediado por el receptor β_1/G_s.
- Inhibición de la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

La inhibición de la liberación de norepinefrina está mediada por los receptores M_2 y M_3, que se estimulan con la ACh liberada de las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas adyacentes. Los receptores presinápticos M_2 también inhiben la liberación de ACh de las terminaciones nerviosas posganglionares en el corazón humano.

La ACh reduce la frecuencia cardiaca porque disminuye el ritmo de despolarización espontánea del *nódulo SA* (capítulo 29); por tanto, se retrasa el alcance del potencial umbral y los fenómenos subsiguientes. En las *aurículas*, la ACh causa hiperpolarización y acorta el potencial de acción por aumento de IK-ACh. La ACh también inhibe la síntesis de cAMP y la liberación de norepinefrina, lo que disminuye la contractilidad auricular. La velocidad de conducción del impulso permanece sin cambios o aumenta como respuesta a la ACh; es probable que el aumento se deba a la activación de conductos de Na^+ adicionales como respuesta a la hiperpolarización inducida por la ACh. En cambio, en el *nódulo AV* (con potenciales de acción dependientes del conducto de Ca^{2+}, capítulo 29), la ACh hace más lenta la conducción y prolonga el periodo refractario mediante la inhibición de $I_{Ca\text{-}L}$; la disminución en la conducción AV es la causa del bloqueo cardiaco completo que puede observarse cuando se administran grandes dosis sistémicas de agonistas colinérgicos.

La inervación colinérgica (vagal) del sistema His-Purkinje y el miocardio ventricular es escasa y los efectos de la ACh son menores que los observados en las aurículas y los tejidos nodulares. En los ventrículos, la ACh, liberada por estimulación vagal o aplicada en forma directa, tiene un ligero efecto inotrópico negativo; esta inhibición es más aparente cuando en presencia de estimulación adrenérgica concomitante o tono simpático subyacente. El automatismo de las fibras de Purkinje se suprime y el umbral para la fibrilación ventricular se eleva.

VÍAS RESPIRATORIAS. El sistema nervioso parasimpático tiene una función sustancial en la regulación del tono broncomotor. Los efectos de la ACh en el aparato respiratorio no sólo incluyen broncoconstricción, también aumento de la secreción traqueobronquial y estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos. Estos efectos están mediados sobre todo por receptores muscarínicos M_3.

VÍAS URINARIAS. La inervación parasimpática sacra causa contracción del músculo detrusor, aumento en la presión de la micción y peristalsis ureteral. Los receptores M_2 parecen más prevalentes en la vejiga; el receptor M_3 media la contracción del músculo detrusor.

TUBO DIGESTIVO. La estimulación vagal en el tubo digestivo aumenta el tono, la amplitud de las contracciones y la actividad secretora del estómago e intestino. Los receptores muscarínicos subtipo M_2 son

los más prevalentes, pero los M_3 son los principales mediadores del control colinérgico de la motilidad gastrointestinal.

EFECTOS SECRETORES Y OCULARES. La ACh estimula la secreción de las glándulas con inervación parasimpática o simpática, incluidas las lagrimales, nasolagrimales, salivales y sudoríparas. Estos efectos están mediados sobre todo por los receptores muscarínicos M_3; los receptores M_1 también contribuyen mucho al estímulo colinérgico para la secreción salival. Cuando se instila en el ojo, la ACh produce miosis por contracción del músculo del esfínter pupilar y acomodación para la visión cercana mediante la contracción del músculo ciliar (capítulo 64); ambos efectos están mediados sobre todo por receptores muscarínicos M_3.

EFECTOS EN EL CNS. Los cinco subtipos de receptores muscarínicos se encuentran en el cerebro, y los estudios sugieren que las vías reguladas por dichos receptores pueden tener una función importante en la función cognitiva, control motor, regulación del apetito, nocicepción y otros procesos. Para el tratamiento de algunos síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer se recurre al aumento de la ACh con inhibidores de la acetilcolinesterasa (cuadro 22-2).

AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

Los agonistas del receptor colinérgico muscarínico pueden dividirse en dos grupos:

- Ésteres de colina, incluidos ACh y varios ésteres sintéticos.
- Alcaloides colinomiméticos naturales (sobre todo *pilocarpina, muscarina* y *arecolina*) y sus congéneres sintéticos.

De los varios cientos de derivados sintéticos de la colina investigados, sólo la metacolina, carbacol y betanecol tienen aplicaciones clínicas, junto con unos cuantos alcaloides naturales (figura 9-1; cuadro 9-1).

La *metacolina* (acetil-β-metilcolina), el análogo metilo de la ACh, es un éster sintético de la colina que difiere de la ACh sobre todo por su acción más prolongada (el grupo metilo agregado aumenta su resistencia a la hidrólisis por colinesterasas) y su selectividad muscarínica predominante. El *carbacol* y el *betanecol* son ésteres de carbamoílo sin sustituciones que tienen resistencia absoluta a la hidrólisis mediante colinesterasas; por tanto, su $t_{½}$ es suficiente para que se distribuyan en regiones con flujo sanguíneo bajo. El carbacol conserva actividad nicotínica sustancial, sobre todo en los ganglios autonómicos. El betanecol tiene acciones muscarínicas, en especial, con efectos prominentes en la motilidad del tubo digestivo y vejiga urinaria. Los principales alcaloides naturales con acción agonista muscarínica son la *muscarina, pilocarpina* y *arecolina*. La muscarina actúa casi de manera exclusiva en receptores muscarínicos y tiene relevancia toxicológica (véase más adelante). La pilocarpina tiene un efecto dominante muscarínico, pero es un agonista parcial, no completo; las glándulas sudoríparas tienen una sensibilidad particular a la pilocarpina. La arecolina actúa en los receptores nicotínicos. Aunque estos alcaloides naturales son muy valiosos como herramientas farmacológicas, su empleo clínico actual se limita casi al uso de pilocarpina como sialagogo y miótico (capítulo 64).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. La muscarina y los ésteres de colina son aminas cuaternarias (figura 9-1), por lo que se absorben poco después de la administración oral y tienen poca capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Los ésteres de colina son compuestos de acción corta por su eliminación renal rápida. Sin embargo, la muscarina puede ser tóxica si se ingiere, incluso puede tener efectos en el CNS. La pilocarpina y la arecolina, que son aminas terciarias, se absorben con facilidad y cruzan la barrera hematoencefálica. La eliminación de la pilocarpina

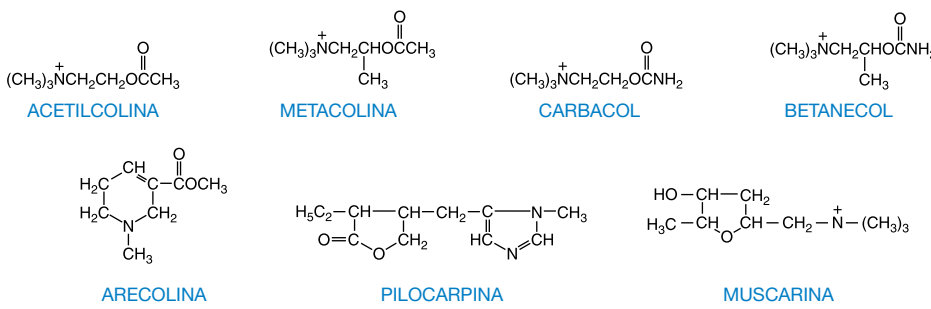


Figura 9-1 *Fórmulas estructurales de la acetilcolina, ésteres de colina y alcaloides naturales que estimulan los receptores muscarínicos.*

Cuadro 9-1

Algunas propiedades farmacológicas de los ésteres de colina y alcaloides naturales.

		ACTIVIDAD MUSCARÍNICA					
AGONISTA MUSCARÍNICO	HIDRÓLISIS POR AChE	*CV*	*GI*	*Vejiga urinaria*	*Ojo (tópico)*	*Antagonismo por atropina*	ACTIVIDAD NICOTÍNICA
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacol	–	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecol	–	±	+++	+++	++	+++	–
Muscarina	–	++	+++	+++	++	+++	–
Pilocarpina	–	+	+++	+++	++	+++	–

disminuye en pacientes con daño hepático. Los alcaloides naturales se eliminan sobre todo por vía renal; la excreción de las aminas terciarias se acelera con la acidificación de la orina.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

En la actualidad, los agonistas muscarínicos se utilizan en el tratamiento de trastornos de la vejiga urinaria y en el diagnóstico de la hiperactividad bronquial; también se emplean en oftalmología para inducir miosis y en el tratamiento del glaucoma. Cada vez hay más interés en la participación de los receptores muscarínicos en la función cognitiva y la utilidad potencial de los agonistas M_1 en el tratamiento de la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

ACETILCOLINA. La ACh se utiliza en forma tópica para producir miosis durante la cirugía oftalmológica; se instila en el ojo en solución al 1% (capítulo 64).

METACOLINA. La metacolina se administra por inhalación para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías respiratorias en pacientes que no tienen asma clínica evidente. Las contraindicaciones para la prueba con metacolina incluyen limitación grave al flujo del aire, infarto miocárdico o apoplejía recientes, hipertensión no controlada y embarazo. La respuesta a la metacolina también puede ser exagerada o prolongada en pacientes que toman antagonistas del receptor adrenérgico β. La metacolina está disponible como polvo que se diluye con solución de NaCl al 0.9% y se administra mediante un nebulizador.

BETANECOL. El betanecol afecta sobre todo a las vías urinarias y al tubo digestivo. En las vías urinarias, es útil en el tratamiento de la retención urinaria y el vaciamiento incompleto de la vejiga, como en la retención urinaria posoperatoria. Cuando se usa en forma crónica, se administran 10 a 50 mg del fármaco por vía oral tres o cuatro veces al día con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de una comida) para disminuir la náusea y el vómito. En el tubo digestivo, el betanecol estimula la peristalsis, aumenta la motilidad y reduce la presión del esfínter esofágico inferior en reposo. Antes, el betanecol se utilizaba para tratar la distensión abdominal posoperatoria, la atonía gástrica, gastroparesia, íleo adinámico y el reflujo gastroesofágico; ahora se cuenta con tratamientos más eficaces para estos trastornos (capítulos 45 y 46).

CARBACOL. El carbacol se usa en forma tópica en la oftalmología para el tratamiento del glaucoma y para producir miosis durante la cirugía; se instila en el ojo como solución al 0.01 a 3% (capítulo 64).

PILOCARPINA. El clorhidrato de pilocarpina se usa en el tratamiento de la xerostomía secundaria a la radiación en cabeza y cuello o causada por síndrome de Sjögren, un trastorno autoinmunitario que se presenta sobre todo en mujeres; se manifiesta por disminución en las secreciones, sobre todo salival y lagrimal. Los efectos secundarios son típicos de la estimulación colinérgica. La dosis usual es de 5 a 10 mg tres veces al día; la dosis debe reducirse en pacientes con daño hepático. La pilocarpina se administra por vía tópica en la oftalmología para el tratamiento del glaucoma y como agente miótico; se instila en el ojo como solución al 0.5 a 6%, también puede administrarse mediante un inserto ocular (capítulo 64).

CEVIMELINA. La cevimelina, un derivado tipo quinuclidina de la ACh, es un agonista muscarínico con gran afinidad por los receptores muscarínicos M_3 en el epitelio de las glándulas lagrimal y salival. La cevimelina tiene un efecto sialagogo prolongado y tiene menos efectos secundarios que la pilocarpina. La dosis usual es de 30 mg tres veces al día.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Las contraindicaciones para el uso de compuestos muscarínicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva, obstrucción urinaria o de tubo digestivo, enfermedad ácido péptica, enfermedad cardiovascular, hipotensión e hipertiroidismo (los agonistas muscarínicos pueden desencadenar fibrilación auricular en pacientes hipertiroideos). Los efectos secundarios frecuentes incluyen diaforesis; diarrea, cólico abdominal, náusea, vómito y otros efectos gastrointestinales; sensación de tirantez en la vejiga urinaria; dificultad para la acomodación visual, e hipotensión. Los efectos secundarios causan poca preocupación con la administración tópica oftálmica.

TOXICOLOGÍA

La intoxicación por la ingestión de plantas que contienen pilocarpina, muscarina o arecolina se caracteriza sobre todo por exageración de los diversos efectos parasimpaticomiméticos y se parece al cuadro producido por el consumo de hongos del género *Inocybe*. El tratamiento consiste en la administración parenteral de atropina en dosis suficientes para cruzar la barrera hematoencefálica y medidas de apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular.

INTOXICACIÓN CON HONGOS (MICETISMO). Varias especies de *Inocybe* y de *Clitocybe* contienen altas concentraciones de muscarina. Los síntomas de intoxicación atribuible a este compuesto se desarrollan 30 a 60 min después de la ingestión e incluyen salivación, lagrimeo, náusea, vómito, cefalea, trastornos visuales, cólico abdominal, diarrea, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión y choque. El tratamiento con atropina (1 a 2 mg intramuscular cada 30 min) bloquea estos efectos.

Otras especies de hongos producen toxinas no relacionadas con la ACh. La intoxicación por especies *Amanita* se debe a las propiedades neurológicas y alucinógenas del muscimol (un agonista $GABA_A$), ácido iboténico y otros derivados de isoxazol que estimulan receptores para aminoácidos excitadores e inhibidores. Los hongos de las especies *Psilocybe* y *Panaeolus* contienen alucinógenos [psilocibina (un pro-agonista de $5HT_{2A}$) y derivados relacionados de la triptamina]. Las especies *Gyromitra* (falsas colmenillas) causan trastornos gastrointestinales (GI) y hepatotoxicidad tardía. El micetismo más grave lo producen *Amanita phalloides*, otras especies *Amanita*, *Lepiota* y especies de *Galerina*. Estas especies causan > 90% de los casos letales. La ingestión de tan sólo 50 g de *A. phalloides* (oronja letal) puede ser mortal. Las principales toxinas son amatoxinas (amanitina α y β), un grupo de octapéptidos cíclicos que inhiben la RNA polimerasa II y, por tanto, bloquean la síntesis de RNA mensajero. Los síntomas iniciales, que a menudo pasan inadvertidos, o que cuando se presentan se deben a otras toxinas, incluyen diarrea y cólico abdominal. Luego de un periodo asintomático que dura hasta 24 h, aparece disfunción hepática y renal. La muerte se produce en cuatro a siete días por insuficiencia renal y hepática. El tratamiento es de apoyo.

Debido a la gravedad de la toxicidad y a que las estrategias terapéuticas para la intoxicación por hongos dependen de la especie ingerida, es preciso tratar de identificarla. Los centros regionales para control de tóxicos en Estados Unidos mantienen información actualizada sobre la incidencia de la intoxicación en la región y los procedimientos terapéuticos.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los antagonistas muscarínicos evitan los efectos de la ACh al impedir su unión con los receptores muscarínicos de las células efectoras. En general, los antagonistas muscarínicos producen un bloqueo ligero de los receptores nicotínicos. Sin embargo, los antagonistas tipo amonio cuaternario casi siempre tienen mayor actividad de bloqueo nicotínico, por lo que es más probable que interfieran con la transmisión ganglionar o neuromuscular. Una consideración importante en el uso terapéutico de los antagonistas muscarínicos es que las acciones fisiológicas en distintos órganos tienen distinta sensibilidad al bloqueo de los receptores muscarínicos (cuadro 9-2).

Los antagonistas de los receptores muscarínicos incluyen:

- Los alcaloides naturales atropina y escopolamina.
- Derivados semisintéticos de estos alcaloides, que difieren de los compuestos originales en su disposición en el cuerpo o la duración de su efecto.
- Derivados sintéticos, algunos de los cuales son selectivos para los subtipos de receptores muscarínicos.

Los fármacos notables en estas dos últimas categorías son la homatropina y la tropicamida, que tienen efecto más corto que la atropina, y la metaescopolamina, ipratropio y tiotropio, que se convierten en compuestos cuaternarios y no cruzan la barrera hematoencefálica o cruzan las membranas con facilidad. Los derivados sintéticos con cierta selectividad de receptor incluyen la pirenzepina, con selectividad por los receptores M_1, y la darifenacina y solifenacina, que tienen selectividad por los receptores M_3.

Las dosis bajas de atropina reducen la secreción salival, bronquial y sudorípara. Se requieren dosis mucho más altas para inhibir la motilidad y secreción gástricas, y se acompañan de efectos secundarios indeseables. Esta jerarquía de sensibilidad relativa no se debe a las diferencias en la afinidad de la atropina por los receptores muscarínicos en estos

Cuadro 9-2

Efectos de la atropina en relación con la dosis.

DOSIS (mg)	EFECTOS
0.5	Bradicardia ligera; cierta sequedad bucal; inhibición de la sudación.
1	Xerostomía definitiva; sed; taquicardia, a veces precedida de bradicardia; midriasis ligera.
2	Taquicardia; palpitaciones; xerostomía marcada; midriasis; visión cercana algo borrosa.
5	Síntomas previos intensificados; dificultad para hablar y deglutir; inquietud y fatiga; cefalea; piel seca y caliente; dificultad para la micción; disminución de peristalsis intestinal.
≥ 10	Síntomas previos más intensos; pulso rápido y débil; obliteración del iris; visión muy borrosa; piel escarlata, caliente, seca; ataxia, inquietud y excitación; alucinaciones y delirio; coma.

El cuadro clínico de una dosis alta (tóxica) de atropina puede recordarse con una nemotecnia que resume los síntomas: rojo como betabel, seco como hueso, ciego como murciélago, caliente como el infierno y loco como el sombrerero.

sitios; la atropina carece de selectividad por distintos subtipos de receptores muscarínicos. Los determinantes más probables incluyen el grado en el que las funciones de los distintos órganos están reguladas por el tono parasimpático, la "escasez" de receptores y mecanismos de señalización, la participación de neuronas intramurales y los reflejos.

La mayoría de los antagonistas muscarínicos disponibles para uso clínico carece de selectividad y sus acciones difieren poco de las de la atropina. Ningún antagonista selectivo por subtipo, incluso la pirenzepina, tiene selectividad absoluta. En realidad, la eficacia clínica de algunos compuestos deriva del balance entre las acciones antagonistas en dos o más subtipos de receptores. La atropina y los compuestos relacionados compiten con la ACh y otros agonistas muscarínicos por un sitio de unión común en el receptor muscarínico. Como el antagonismo de la atropina es competitivo, puede superarse si se eleva lo suficiente la concentración de ACh en los receptores muscarínicos del órgano efector.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Los efectos farmacológicos de la atropina proporcionan una base adecuada para comprender las aplicaciones terapéuticas de los diversos antagonistas muscarínicos. Los efectos de otros antagonistas muscarínicos sólo se mencionarán cuando difieran mucho de los de la atropina. En el cuadro 9-2 se resumen los principales efectos farmacológicos de las dosis crecientes de atropina.

APARATO CARDIOVASCULAR

Corazón. Aunque la respuesta dominante es la taquicardia, la frecuencia cardiaca a menudo desciende en forma transitoria con las dosis clínicas promedio (0.4 a 0.6 mg). El enlentecimiento es modesto (cuatro a ocho latidos por minuto [lpm]) y casi nunca se produce con la inyección intravenosa rápida. Las dosis más altas de atropina causan taquicardia progresiva por bloqueo de los receptores M_2 en las células marcapaso del nódulo SA, lo que contrarresta el tono parasimpático (vagal) del corazón. La frecuencia cardiaca en reposo aumenta en ~ 35 a 40 lpm en los varones jóvenes que reciben 2 mg de atropina por vía intramuscular. La frecuencia cardiaca máxima (p. ej., en respuesta al ejercicio) no se altera con la atropina. La influencia de la atropina es más notable en los adultos jóvenes sanos, en los que el tono vagal es considerable. En los lactantes y ancianos, la atropina no acelera el latido cardiaco, incluso en dosis altas. La atropina a menudo produce arritmias cardiacas, pero sin síntomas cardiovasculares significativos.

La atropina puede abolir muchos tipos de bradicardia o asistolia vagales reflejos, como el causado por la inhalación de vapores irritantes, estimulación del seno carotídeo, presión sobre los globos oculares, estimulación peritoneal o inyección de medio de contraste durante el cateterismo cardiaco. La atropina también evita o abole de manera súbita la bradicardia o asistolia causada por ésteres de colina, inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros fármacos parasimpaticomiméticos, así como el paro cardiaco por estimulación eléctrica del vago. La eliminación del tono vagal al corazón mediante atropina también facilita la conducción AV.

Circulación. La atropina sola tiene poco efecto en la presión sanguínea, ya que la mayoría de los vasos carecen de inervación colinérgica significativa; sin embargo, en dosis clínicas, contrarresta por completo la vasodilatación periférica y la caída súbita de la presión sanguínea causada por ésteres de colina. En dosis tóxicas, y a veces en dosis terapéuticas, la atropina causa dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, sobre todo los de la zona del rubor (rubor por atropina). Es probable que ésta sea una reacción compensatoria mediante la cual la irradiación de calor contrarresta el incremento en la temperatura causado por la atropina y que acompaña a la inhibición de la sudación.

APARATO RESPIRATORIO. La atropina inhibe las secreciones en la nariz, boca, faringe y bronquios, por lo que seca las mucosas de las vías respiratorias. La atropina inhibe la broncoconstricción causada por histamina, bradicinina y

los eicosanoides, lo que quizá refleje la participación de la actividad parasimpática (vagal) refleja en la broncoconstricción causada por estos fármacos. La capacidad para bloquear los efectos broncoconstrictores indirectos de estos mediadores es la base para el uso de los antagonistas de receptores muscarínicos junto con los agonistas del receptor adrenérgico β en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (capítulo 36).

OJO. Los antagonistas del receptor muscarínico bloquean las respuestas colinérgicas del músculo del esfínter pupilar del iris y el músculo ciliar que controla la curvatura del cristalino (capítulo 64). Por tanto, dilatan la pupila (*midriasis*) y paralizan la acomodación (cicloplejía). La atropina aplicada de manera local tiene efectos oculares duraderos; es posible que la acomodación y los reflejos pupilares no se recuperen por completo durante siete a 12 días. Por tanto, en la práctica oftalmológica se prefieren otros antagonistas del receptor muscarínico con acción más corta como midriáticos (capítulo 64). Los antagonistas del receptor muscarínico administrados por vía sistémica tienen poco efecto en la presión intraocular, salvo en pacientes predispuestos al glaucoma por cierre angular, en los que a veces la presión se eleva hasta niveles peligrosos.

TUBO DIGESTIVO. Los antagonistas del receptor muscarínico se utilizan como antiespasmódicos para trastornos GI y en el tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Aunque la atropina puede abolir por completo los efectos de la ACh (y otros fármacos parasimpaticomiméticos) en la motilidad y secreción GI, sólo inhibe de forma incompleta las respuestas GI al estímulo vagal. Esta diferencia puede atribuirse al hecho de que las fibras vagales preganglionares que inervan el tubo digestivo sólo hacen sinapsis con fibras colinérgicas posganglionares, pero también con una red de neuronas intramurales no colinérgicas. Además, la estimulación vagal de la secreción de gastrina está mediada por el péptido liberador de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptide*), no por ACh. Las células parietales gástricas secretan ácido como respuesta al menos a tres agonistas: gastrina, histamina y ACh. Además, la estimulación de los receptores muscarínicos en las células semejantes a las enterocromafines produce liberación de histamina. La atropina inhibe el componente de secreción ácida resultado de la estimulación muscarínica de las células enterocromafines y las células parietales (figura 45-1).

Secreciones. La secreción salival es muy sensible a la inhibición mediante antagonistas del receptor muscarínicos, que puede abolir por completo la copiosa secreción acuosa inducida por el estímulo parasimpático. La boca se seca, la deglución y el habla pueden volverse difíciles. Los antagonistas del receptor muscarínico también reducen mucho la *secreción gástrica* durante las fases cefálica y de ayuno. Aunque los antagonistas muscarínicos pueden disminuir la secreción gástrica, las dosis necesarias también afectan la secreción salival, la acomodación visual, micción y motilidad GI (cuadro 9-2). Por tanto, los antagonistas del receptor H_2 para histamina y los inhibidores de la bomba de protones sustituyeron a los antagonistas muscarínicos como inhibidores de la secreción ácida (capítulo 45).

Motilidad. Los nervios parasimpáticos inhiben el tono y la motilidad, y relajan los esfínteres, lo que favorece el avance del contenido GI. Los antagonistas muscarínicos tienen efectos inhibidores en la actividad motora del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, caracterizados por disminución del tono, amplitud y frecuencia de las contracciones peristálticas. Se requieren dosis relativamente altas para producir tal inhibición. Es probable que esto pueda explicarse por la capacidad del sistema nervioso entérico para regular la motilidad de manera independiente del control parasimpático (capítulo 8 y figura 46-1).

OTROS TIPOS DE MÚSCULO LISO

Vías urinarias. Los antagonistas muscarínicos disminuyen el tono normal y la amplitud de las contracciones del úreter y la vejiga, y a menudo eliminan la intensificación del tono ureteral inducido por fármacos. Sin embargo, esta inhibición no puede lograrse sin inhibir la salivación y el lagrimeo, además de causar visión borrosa (cuadro 9-2).

Vías biliares. La atropina tiene una ligera acción antiespasmódica en la vesícula biliar y las vías biliares de los seres humanos. Sin embargo, por lo general este efecto no es suficiente para revertir o evitar el espasmo intenso y aumentar la presión en el colédoco que causan los opioides, para el que son más eficaces los nitratos (capítulo 27).

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS Y TEMPERATURA. Las dosis bajas de atropina inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas inervadas por fibras colinérgicas simpáticas, la piel se torna caliente y seca. La sudación puede inhibirse lo suficiente para elevar la temperatura corporal, pero sólo resulta notable después de dosis altas o con temperatura ambiental elevada.

SNC. Las dosis terapéuticas de atropina tienen efectos mínimos en el SNC, aunque puede haber estimulación leve de los centros bulbares parasimpáticos. Con dosis tóxicas de atropina, la excitación central se vuelve más prominente, la estimulación va seguida de depresión, lo que produce colapso circulatorio e insuficiencia respiratoria después de un periodo de parálisis y coma. A diferencia de la atropina, la escopolamina tiene efectos centrales prominentes con dosis terapéuticas bajas; por tanto, se prefiere la atropina sobre la escopolamina para muchas aplicaciones. La base probable de esta diferencia es la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a la escopolamina. En particular, las dosis terapéuticas de este fármaco causan depresión del SNC manifestada como somnolencia, amnesia, fatiga y sueño sin sueños, con disminución del sueño REM (movimientos oculares rápidos). La escopolamina es eficaz para prevenir la cinetosis.

Los antagonistas del receptor muscarínico se utilizan desde hace mucho en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estos fármacos pueden ser adjuntos útiles a la levodopa (capítulo 22). Los antagonistas del receptor muscarínico también se utilizan en el tratamiento de los síntomas extrapiramidales, que son efectos secundarios frecuentes de los antipsicóticos convencionales (capítulo 16). Ciertos antipsicóticos son antagonistas relativamente potentes del receptor muscarínico y quizá por esta razón tienen menos efectos extrapiramidales.

IPRATROPIO Y TIOTROPIO. Estos compuestos de amonio cuaternario se usan sólo por sus efectos en el aparato respiratorio. Cuando se inhalan, su acción se limita casi del todo a la boca y las vías respiratorias. La boca seca es el único efecto secundario reportado con frecuencia, ya que la absorción de estos fármacos desde los pulmones o el tubo digestivo es muy ineficiente. Parece que el ipratropio bloquea todos los subtipos de receptores mucarínicos y por consiguiente, también contrarresta la inhibición de la liberación de ACh mediante los receptores M_2 presinápticos en las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas en los pulmones; el aumento consecuente en la liberación de ACh puede contrarrestar su bloqueo de la broncoconstricción mediada por el receptor M_3. En cambio, el tiotropio tiene cierta selectividad por los receptores M_1 y M_3; su menor afinidad por los receptores M_2 disminuye su efecto presináptico para intensificar la liberación de ACh.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. Los alcaloides de la belladona y los derivados *terciarios* sintéticos y semisintéticos se absorben con rapidez en el tubo digestivo. También entran a la circulación cuando se aplican de manera local en las superficies mucosas del cuerpo. La absorción a través de la piel intacta es limitada, aunque la absorción de ciertos compuestos es eficiente en la región retroauricular, lo que permite la aplicación mediante parche transdérmico. La absorción sistémica de los antagonistas *cuaternarios* del receptor muscarínico administrados por vía inhalada u oral es limitada, incluso en la conjuntiva. Los compuestos cuaternarios no cruzan la barrera hematoencefálica. La atropina tiene una $t_{½} \sim 4$ h; el metabolismo hepático explica la eliminación de casi la mitad de la dosis, el resto se excreta sin cambios en la orina.

El ipratropio se administra como aerosol o solución inhalada, mientras que el tiotropio se administra como polvo seco. Como sucede con la mayoría de los fármacos administrados por inhalación, ~ 90% de la dosis se deglute. La mayor parte del fármaco deglutido aparece en las heces. La respuesta máxima se alcanza en 30 a 90 min, el efecto del tiotropio es de inicio más lento. Los efectos del ipratropio duran 4 a 6 h, mientras que los del tiotropio persisten por 24 h.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los antagonistas de los receptores muscarínicos se han usado en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, sobre todo para inhibir los efectos de la actividad parasimpática en las vías respiratorias, vías urinarias, tubo digestivo, ojos y corazón. Sus efectos en el CNS dieron lugar a su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos y en la prevención de la cinetosis.

APARATO RESPIRATORIO. El ipratropio y el tiotropio son fármacos importantes en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos compuestos a menudo se usan con agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada. El ipratropio se administra cuatro veces al día mediante un inhalador de dosis medida o nebulizador; el tiotropio se administra una vez al día con un inhalador de polvo seco (capítulo 36). El ipratropio también se usa en inhaladores nasales para el tratamiento de la rinorrea causada por el resfriado común o por rinitis perene, alérgica o no alérgica.

APARATO GENITOURINARIO. La hiperactividad de la vejiga urinaria puede tratarse de manera exitosa con antagonistas del receptor muscarínico. Estos fármacos son útiles para tratar la enuresis en niños, sobre todo cuando el objetivo es el aumento progresivo en la capacidad vesical; también para reducir la frecuencia urinaria y aumentar la capacidad vesical en la paraplejía espástica. Los antagonistas del receptor muscarínico indicados para la hiperactividad vesical son oxibutinina, tolterodina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina y fesoterodina; las preparaciones y dosis disponibles se resumen en el cuadro 9-3. Los principales efectos secundarios son consecuencia del bloqueo del receptor muscarínico e incluyen xerostomía, visión borrosa y efectos colaterales GI como estreñimiento y dispepsia. Puede haber efectos antimuscarínicos en el CNS, como somnolencia, mareo y confusión y resultan muy problemáticos en los pacientes geriátricos.

TUBO DIGESTIVO. Aunque los antagonistas del receptor muscarínico pueden reducir la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico, las dosis antisecretoras tienen marcados efectos colaterales (cuadro 9-2). Como consecuencia, la observancia del paciente para el tratamiento prolongado de síntomas de la enfermedad ácido péptica es baja con estos fármacos. La pirenzepina, un compuesto tricíclico de estructura similar a la imipramina, tiene selectividad

Cuadro 9-3

Antagonistas del receptor muscarínico usados en el tratamiento de la hiperactividad de la vejiga urinaria.

NOMBRE GENÉRICO	$t_{1/2}$ (horas)	PREPARACIONES[a]	DOSIS DIARIA (adulto)
Oxibutinina	2 a 5	IR ER Parche transdérmico Gel tópico	10 a 20 mg[b] 5 a 30 mg[b] 3.9 mg 100 mg
Tolterodina	2 a 9.6[c] 6.9 a 18[c]	IR ER	2 a 4 mg[b,d] 4 mg[b,d]
Cloruro de trospio	20 35	IR ER	20 a 40 mg[e] 60 mg[e]
Solifenacina	55	IR	5 a 10 mg[b]
Darifenacina	13 a 19	ER	7.5 a 15 mg[f]
Fesoterodina	7	ER	4 a 8 mg

[a] Las preparaciones se designan de la siguiente manera: IR, tableta de liberación inmediata (immediate-release); ER, tableta o cápsula de liberación extendida (extended-release).
[b] A veces las dosis deben reducirse en pacientes que toman fármacos inhibidores de CYP3A4.
[c] Los tiempos más prolongados en los intervalos señalados se observan en sujetos con metabolismo lento.
[d] Las dosis deben reducirse en pacientes con daño renal o hepático significativo.
[e] Las dosis deben reducirse en pacientes con daño renal significativo; también es preciso ajustar la dosis en pacientes con daño hepático.
[f] Las dosis a veces deben reducirse en pacientes que toman fármacos inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6.

por los receptores M_1 sobre los M_2 y M_3. Sin embargo, la afinidad de la pirenzepina por los receptores M_1 y M_4 es comparable, por lo que no tiene selectividad M_1 total. La telenzepina, un análogo de la pirenzepina, es más potente y su selectividad por los receptores muscarínicos M_1 es similar. Ambos fármacos se usan en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica en Europa, Japón y Canadá, pero por ahora no en Estados Unidos. Con dosis terapéuticas de pirenzepina, la incidencia de xerostomía, visión borrosa y trastornos muscarínicos centrales es relativamente baja. No tiene efectos centrales por la limitada penetración del fármaco en el CNS. Los antagonistas de los receptores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de elección usuales hoy en día para disminuir la secreción de ácido gástrico (capítulo 45).

Los alcaloides de la belladona (atropina, sulfato de hiosciamina y escopolamina), solos o combinados con sedantes (fenobarbital o ansiolíticos [clordiazepóxido]) se han usado en diversos trastornos que incluyen colon irritable y aumento en el tono (espasticidad) o motilidad del tubo digestivo. El glucopirrolato, un antagonista muscarínico sin relación estructural con los alcaloides de la belladona, también se usa para reducir el tono y la motilidad GI; como amina cuaternaria, es menos probable que tenga efectos secundarios en el CNS. Los alcaloides de la belladona y sus sustitutos sintéticos son muy eficaces para disminuir la sialorrea, como la inducida por fármacos y la causada por intoxicación con metales pesados y enfermedad de Parkinson. Se incluye una dosis subterapéutica de atropina junto al difenoxilato en el antidiarreico *Lomotil* para desalentar el abuso.

El clorhidrato de diciclomina es un antagonista débil del receptor muscarínico que también tiene efectos espasmolíticos directos inespecíficos en el músculo liso del tubo digestivo. En ocasiones se usa en el tratamiento del síndrome de colon irritable con predominio de diarrea.

OJO. Con la administración tópica de antagonistas del receptor muscarínico se obtienen efectos limitados al ojo a fin de producir midriasis y cicloplejía. La cicloplejía no puede obtenerse sin midriasis y requiere concentraciones más altas o aplicación más prolongada de un fármaco determinado. El bromhidrato de homatropina, un derivado semisintético de la atropina, clorhidrato de ciclopentolato y la tropicamida son fármacos usados en la práctica oftalmológica. Se prefieren estos compuestos a la atropina o escopolamina tópicas por su efecto más corto (capítulo 64).

APARATO CARDIOVASCULAR. Los efectos cardiovasculares de los antagonistas de los receptores muscarínicos tienen poca utilidad clínica. La atropina puede considerarse como tratamiento inicial en pacientes con infarto miocárdico agudo en los que el tono vagal excesivo causa bradicardia sinusal o bloqueo del nódulo AV. La posología debe ser prudente; las dosis muy bajas pueden causar bradicardia paradójica (descrita antes), mientras que las dosis excesivas producen taquicardia que puede ampliar el infarto porque incrementa la demanda de oxígeno. La atropina puede reducir el grado de bloqueo AV cuando el tono vagal elevado es un factor importante en el defecto de conducción, como en el bloqueo AV de segundo grado causado por digitálicos.

CNS. La escopolamina es el fármaco profiláctico más eficaz para las exposiciones cortas (4 a 6 h) al movimiento intenso y quizá para las exposiciones por varios días. Todos los fármacos utilizados para combatir la cinetosis deben administrarse en forma profiláctica. Una preparación transdérmica de escopolamina, usada para evitar la cinetosis, se aplica en la región mastoidea retroauricular, una zona en la que la absorción transdérmica es muy eficiente, permite el suministro de ~ 0.5 mg de escopolamina durante 72 h. Es frecuente que cause sequedad bucal, la somnolencia no es infrecuente y algunas personas experimentan visión borrosa. Es posible que haya midriasis y cicloplejía. Hay reportes raros, pero graves, de episodios psicóticos. Los antagonistas muscarínicos de acción central son eficaces para prevenir los efectos secundarios extrapiramidales, como las distonías o síntomas de parkinsonismo en pacientes tratados con antipsicóticos (capítulo 16). Los antagonistas muscarínicos usados para la enfermedad de Parkinson y los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos incluyen mesilato de benztropina, clorhidrato de trihexifenidilo y biperidén; todos son aminas terciarias que llegan con facilidad al CNS.

USOS EN ANESTESIA. La atropina se administra a menudo para bloquear las respuestas a los reflejos vagales inducidos por la manipulación quirúrgica de las vísceras. Se utilizan atropina o glucopirrolato con neostigmina para bloquear sus efectos simpaticomiméticos, cuando este último se emplea para revertir la relajación del músculo esquelético después de la intervención quirúrgica (capítulo 11). En ocasiones se producen arritmias cardiacas graves.

INTOXICACIÓN POR ANTICOLINESTERÁSICOS. El uso de dosis altas de atropina para el tratamiento de la intoxicación por insecticidas organofosforados anticolinesterásicos se describe en el capítulo 10. La atropina también puede usarse para contrarrestar los efectos parasimpaticomiméticos de la piridostigmina u otros anticolinesterásicos usados en el tratamiento de la miastenia grave. Es más útil en la fase temprana del tratamiento, antes que se desarrolle tolerancia a los efectos colaterales muscarínicos de los anticolinesterásicos.

OTROS USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS. El bromuro de metaescopolamina es un amonio cuaternario derivado de la escopolamina que se usa sobre todo en productos combinados para el alivio transitorio de los síntomas de la rinitis alérgica, sinusitis y gripe.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La mayoría de las contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios de los antagonistas muscarínicos son consecuencias predecibles del bloqueo del receptor muscarínico: xerostomía, estreñimiento, visión borrosa, dispepsia y alteración cognitiva. Las contraindicaciones importantes para el uso de antagonistas muscarínicos incluyen obstrucción urinaria, obstrucción gastrointestinal y glaucoma (o susceptibilidad a ataques glaucomatosos) descontrolado por cierre angular.

TOXICOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTIMUSCARÍNICAS

La ingestión deliberada o accidental de alcaloides de belladona naturales es una causa importante de intoxicaciones. Muchos antagonistas de los receptores H_1 para histamina, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos también bloquean los receptores muscarínicos, y en dosis suficientes causan síndromes que incluyen rasgos de la intoxicación por atropina.

Entre los antidepresivos tricíclicos, la protriptilina y la amitriptilina son los antagonistas del receptor muscarínico más potentes, con afinidad casi 10 veces menor por el receptor que la reportada para la atropina. Como estos fármacos se administran en dosis terapéuticas mucho más altas que la dosis eficaz de la atropina, a menudo se observan efectos antimuscarínicos en la clínica (capítulo 15), y la sobredosis con intención suicida es un peligro en la población que utiliza antidepresivos. Por fortuna, la mayoría de los antidepresivos modernos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen propiedades anticolinérgicas más limitadas. Los antipsicóticos nuevos, clasificados como "atípicos" y caracterizados por su baja propensión a los efectos colaterales extrapiramidales, también incluyen compuestos que son antagonistas potentes de los receptores muscarínicos (p. ej., clozapina y olanzapina). Un efecto secundario paradójico de la clozapina es el aumento de la salivación y babeo, quizá a causa de sus propiedades agonistas parciales.

Los lactantes y preescolares son muy susceptibles a los efectos tóxicos de los antagonistas muscarínicos. En realidad, los casos de intoxicación en niños han sido resultado de instilación conjuntival para examen de refracción y otros efectos oculares. La absorción sistémica se produce por la mucosa nasal cuando el fármaco pasa por el conducto nasolagrimal o en el tubo digestivo, si se deglute el fármaco. En la bibliografía pediátrica hay muchos reportes de

intoxicación con difenoxilato más atropina, usado para tratar la diarrea. Se han observado casos de psicosis tóxicas con las preparaciones transdérmicas de escopolamina usadas para la cinetosis, sobre todo en niños y ancianos. El estramonio contiene diversos alcaloides de belladona; la ingestión y la inhalación de la planta fumada pueden causar intoxicación grave.

El cuadro 9-2 presenta las dosis orales de atropina que inducen respuestas o síntomas indeseables por sobredosis. Estos síntomas son resultados predecibles del bloqueo de la inervación parasimpática. En casos de intoxicación florida con atropina, el síndrome puede durar 48 h o más. Puede usarse la inyección intravenosa del anticolinesterásico fisostigmina como confirmación. La depresión y el colapso circulatorio sólo son evidentes en casos de intoxicación grave; la presión sanguínea disminuye, puede haber convulsiones, la respiración se vuelve insuficiente y es posible la muerte por falla respiratoria. Si hay excitación intensa y no se cuenta con un tratamiento más específico, una benzodiazepina es el fármaco más adecuado para la sedación y el control de las convulsiones. No deben administrarse fenotiazinas y los medicamentos con actividad antimuscarínica porque es probable que su efecto antimuscarínico intensifique la toxicidad. A veces es necesario el apoyo respiratorio y el control de la hipertermia.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 10

Fármacos anticolinesterásicos

La acetilcolinesterasa (AChE) termina la acción de la acetilcolina (ACh) en las uniones de las diversas terminaciones nerviosas colinérgicas con sus órganos efectores o sitios postsinápticos (capítulo 8). Los fármacos que inhiben la AChE se denominan anticolinesterásicos (anti-ChE). Hacen que la acetilcolina se acumule en la proximidad de las terminaciones nerviosas colinérgicas y, por tanto, ejercen efectos equivalentes a la estimulación excesiva de los receptores colinérgicos por todo el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Los compuestos anti-ChE tienen una extensa aplicación como sustancias tóxicas en la forma de insecticidas agrícolas, pesticidas y "gases neurotóxicos" para una posible guerra química. Sin embargo, algunos compuestos de esta clase tienen aplicaciones terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer.

Historia. La fisostigmina, también llamada *eserina*, es un alcaloide obtenido del haba de Calabar, la semilla madura y deshidratada de *Physostigma venenosum*, una planta perenne de África Occidental. Anteriormente, el haba de Calabar la usaban las tribus nativas de África Occidental como "veneno que servía de prueba severa" en juicios por hechicería, en los que el acusado era considerado culpable si moría con dicho veneno o inocente si sobrevivía después de ingerir una haba. La sugerencia reciente de aplicar esta prueba a los políticos fue rechazada por estrecho margen debido a razones humanitarias.

Antes de la Segunda Guerra Mundial, en general sólo se conocían compuestos anti-ChE "reversibles", de los cuales la fisostigmina es el prototipo. Poco antes y durante la Segunda Guerra Mundial se creó una nueva clase de fármacos muy tóxicos, los organofosforados, primero como insecticidas agrícolas y después como armas químicas potenciales. La toxicidad extrema de estos compuestos se debe a la desactivación "irreversible" de la AChE, que causa inhibición prolongada de la enzima. Como las acciones farmacológicas de los fármacos anti-ChE reversibles e irreversibles son similares en términos cualitativos, en este texto se describen como grupo.

ESTRUCTURA DE LA ACETILCOLINESTERASA. La AChE existe en dos formas moleculares generales: oligómeros homoméricos simples de subunidades catalíticas y asociaciones heteroméricas de subunidades catalíticas con subunidades estructurales. Las formas homoméricas se encuentran como especies solubles en la célula, al parecer destinadas a la exportación o la asociación con la membrana externa de la célula, casi siempre mediante un glucofosfolípido unido. Una forma heteromérica, situada en su mayor parte en las sinapsis neuronales, es un tetrámero de subunidades catalíticas unidas por enlaces disulfuro con una subunidad de 20 kDa vinculada con un lípido y localizada en la superficie externa de la membrana celular. La otra forma heteromérica consiste en tetrámeros de subunidades catalíticas unidas por enlaces disulfuro con las tres cadenas de una subunidad estructural semejante a la colágena. Esta especie molecular, cuya masa molecular se aproxima a 10^6 Da, guarda relación con la membrana basal de las áreas de unión del músculo esquelético. Un gen distinto de estructura relacionada codifica la butirilcolinesterasa, que se sintetiza en el hígado y se encuentra sobre todo en el plasma.

El centro activo de la AChE de los mamíferos está en la base de una hondonada de 2 nm en cuyo fondo está la tríada catalítica (Ser203, His447 y Glu334), un saco acilo y un subsitio para colina; un sitio "periférico" se encuentra en la boca de la hondonada. Puede hacerse un examen útil de las interacciones de los ligandos con AChE si se estudian sus interacciones con estos dominios (figura 10-1). El mecanismo catalítico se parece al de otras hidrolasas; el grupo hidroxilo de la serina se vuelve muy nucleófilo mediante un sistema de relevo de carga en el que interviene el anión carboxilato del glutamato, el imidazol de la histidina y el hidroxilo de la serina (figura 10-1A). Durante el ataque enzimático a la acetilcolina, se forma un éter con geometría trigonal, un intermediario tetraédrico entre la enzima y el sustrato (figura 10-1A) que se colapsa en un conjugado acetil enzima con liberación simultánea de colina. La acetil enzima es muy susceptible a la hidrólisis, que deriva en la formación de acetato y la enzima activa. La AChE es una de las enzimas más eficientes conocidas: una molécula de AChE puede hidrolizar 6×10^5 moléculas de acetilcolina por minuto; esto produce un tiempo de recambio de 100 μs.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDOR ES DE LA ACETILCOLINESTERASA. Los compuestos anti-ChE se dividen en tres clases cuyas interacciones con la AChE se muestran en la figura 10-1: *inhibidores "reversibles" no covalentes*, *inhibidores carbamoiladores* e *inhibidores organofosfato*.

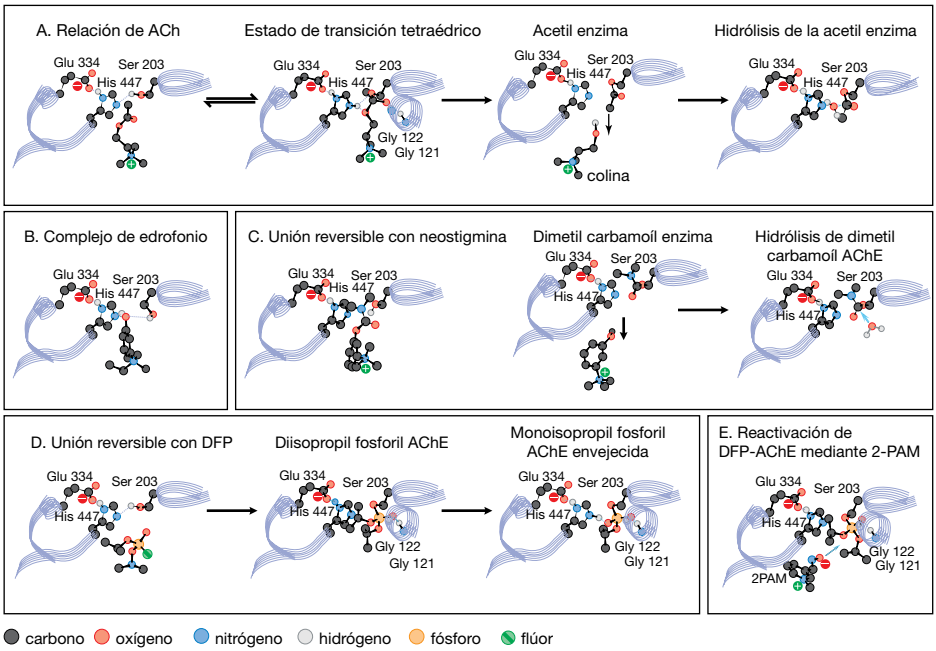


Figura 10-1 *Pasos de la hidrólisis de la acetilcolina mediante la acetilcolinesterasa, y la inhibición y reactivación de la enzima*. Sólo se muestran tres residuos de la tríada catalítica. Las relaciones y reacciones mostradas son: **A**. Catálisis de acetilcolina (ACh): unión de ACh, formación de un estado de transición tetraédrico, formación de la acetil enzima con liberación de colina, hidrólisis rápida de la acetil enzima con retorno al estado original. **B**. Unión reversible e inhibición por edrofonio. **C**. Reacción de la neostigmina con la AChE e inhibición de ésta: unión reversible de neostigmina, formación de la dimetil carbamoíl enzima, hidrólisis lenta de la dimetil carbamoíl enzima. **D**. Reacción del diisopropil fluorofosfato (DFP) e inhibición de AChE: unión reversible de DFP, formación de la diisopropil fosforil enzima, formación de la monoisopropil fosforil enzima envejecida. La hidrólisis de la diisopropil enzima es muy lenta (no se muestra). La monoisopropil fosforil enzima envejecida es resistente a la hidrólisis y la reactivación. El estado tetraédrico de transición de la hidrólisis de ACh se parece a los conjugados formados por los inhibidores fosfato tetraédricos y explica su potencia. Los hidrógenos del enlace amida de Gly121 y Gly122 estabilizan los oxígeno carbonilo y fosforilo. **E**. Reactivación de la diisopropil fosforil enzima mediante pralidoxima (2-PAM). El ataque de 2-PAM al fósforo en la enzima fosforilada formará una fosfo-oxima, con regeneración de la enzima activa.

- Los ***inhibidores reversibles***, como el *edrofonio* y la *tacrina*, se unen con un subsitio para colina (figura 10-1B). Otros inhibidores reversibles son *donepezilo*, *propidio* y la toxina peptídica ofídica *fasciculina*.
- Los ***inhibidores carbamoiladores*** con enlace éster carbamoílo, como *fisostigmina* y *neostigmina*, se hidrolizan por efecto de la AChE, lo que genera la enzima carbamoilada (figura 10-1C). A diferencia de la enzima acetilada, la metilcarbamoíl AChE y la dimetilcarbamoíl AChE son mucho más estables (el $t_{½}$ para la hidrólisis de la enzima con dimetilcarbamoílo es 15 a 30 min). Por tanto, el secuestro de la enzima en su forma carbamoilada impide la hidrólisis de acetilcolina catalizada por la enzima durante periodos prolongados. Cuando se administra por vía sistémica, la inhibición dura 3 a 4 h.
- Los ***inhibidores organofosfato***, como el *diisopropil fluorofosfato* (DFP), forman conjugados muy estables con AChE y la serina central activa se fosforila o se fosfonila (figura 10-1D). Si los grupos alquilo en la enzima fosforilada son etilo o metilo, la regeneración espontánea de la enzima activa necesita varias horas. Los grupos alquilo secundarios (como en DFP) o terciarios aumentan más la estabilidad de la enzima fosforilada y casi nunca se observa una regeneración significativa de la enzima. La estabilidad de la enzima fosforilada se *fortalece* mediante el "*envejecimiento*", que resulta de la pérdida de uno de los grupos alquilo.

Por tanto, los términos *reversible* e *irreversible* aplicados a los compuestos anti-AChE éster carbamoílo y organofosfatos, respectivamente, sólo reflejan diferencias cuantitativas en el ritmo de descarbamoilación o desfosforilación de la enzima conjugada. Ambas clases químicas reaccionan en forma covalente con la serina central activa de la misma manera que la acetilcolina.

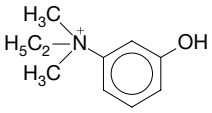
ACCIÓN EN LOS ÓRGANOS EFECTORES. Los efectos farmacológicos característicos de los agentes anti-ChE se deben sobre todo a la prevención de la hidrólisis de acetilcolina por efecto de la AChE en sitios de transmisión colinérgica. Por tanto, el transmisor se acumula, lo que intensifica la respuesta a la acetilcolina liberada. Todos los efectos de las dosis moderadas de organofosfatos son atribuibles a esta acción.

Las consecuencias de las concentraciones altas de ACh en las placas terminales motoras son exclusivas de estos sitios y se describen más adelante. Los compuestos anti-ChE tipo amina terciaria y en particular los que tienen amonio cuaternario pueden tener otras acciones directas en ciertos sitios receptores colinérgicos (p. ej., los efectos de la neostigmina en la médula espinal y la unión neuromuscular se basan en una combinación de su actividad anti-ChE y la estimulación colinérgica directa).

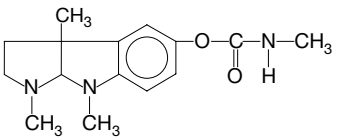
QUÍMICA Y RELACIONES ENTRE LA ESTRUCTURA Y LA ACTIVIDAD

INHIBIDORES NO COVALENTES. Si bien estos agentes interactúan por relación reversible y no covalente con el sitio activo de la acetilcolina, su disposición en el organismo y su afinidad por la enzima son diferentes.

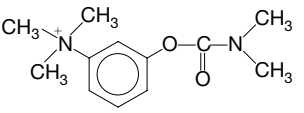
El *edrofonio*, un fármaco cuaternario cuya actividad se limita a las sinapsis del sistema nervioso periférico, tiene afinidad moderada por la AChE (figura 10-1B). Su volumen de distribución es escaso y la eliminación renal es rápida, lo que explica su efecto de corta duración. Por el contrario, la *tacrina* y el *donepezilo* tienen mayor afinidad por la AChE, son más hidrófobos y cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica para inhibir la AChE en el sistema nervioso central (SNC).



EDROFONIO



FISOSTIGMINA



NEOSTIGMINA

INHIBIDORES CARBAMATO REVERSIBLES. Los fármacos de esta clase con interés terapéutico son la fisostigmina, neostigmina y rivastigmina. Su interacción con AChE se muestra en la figura 10-1C.

La fracción esencial de la molécula de fisostigmina es el metil carbamato de un fenol sustituido con amina. Puede aumentarse la potencia anti-ChE y la duración del efecto con el enlace de dos fracciones de amonio cuaternario. Un ejemplo es el fármaco miótico demecario, que consiste en dos moléculas de neostigmina conectadas por una serie de 10 grupos metileno. El segundo grupo cuaternario confiere estabilidad adicional a la interacción. Los inhibidores carbamoiladores muy liposolubles (p. ej., rivastigmina), que cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efecto más prolongado, están aprobados o en estudio clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (capítulo 22).

Los insecticidas carbamato carbaril, propoxur y aldicarb, que se usan mucho como insecticidas de jardín, inhiben la acetilcolina de la misma manera que otros inhibidores carbamoiladores. Los síntomas de la intoxicación se parecen mucho a los causados por organofosforados.

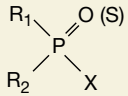
COMPUESTOS ORGANOFÓSFORO. La fórmula general para esta clase de inhibidores de acetilcolina se muestra en la parte superior del cuadro 10-1. El grupo incluye diisopropil fluorofosfato (DFP), soman, malatión y ecotiofato.

El DFP produce desactivación irreversible de la AChE y otras esterasas mediante diisopropil fosforilación seguida de "envejecimiento" (conversión de la monoisopropilfosforil AChE) (figura 10-1D). Es muy soluble en lípidos, su peso molecular es bajo y su volatilidad facilita la inhalación, absorción transdérmica y penetración en el SNC. Los "*gases neurotóxicos*" (*tabun*, *sarin* y *soman*) están entre las toxinas más potentes conocidas; son letales para animales de laboratorio en dosis de nanogramos. Se ha hecho uso gradual de estos compuestos en ataques terroristas y en guerras. *Debido a su baja volatilidad y estabilidad en solución acuosa, el paratión y el metilparatión* se usaban mucho como insecticidas, pero por su toxicidad aguda y crónica se restringió su empleo. Estos compuestos no desactivan la AChE *in vitro*; el paraoxón es el único metabolito activo producido *in vivo* mediante una sustitución de fosforil oxígeno por azufre realizada por las enzimas hepáticas CYP. Esta reacción también ocurre en el insecto, casi siempre con más eficiencia que en los mamíferos y en muchos otros animales. Se han usado mucho otros insecticidas que tienen estructura de fosforotioato, como el *diazinón* (*Spectracide*, otros) y *clorpirifós* (*Dursban*, *Lorsban*). El uso de estos dos compuestos está restringido por la evidencia de toxicidad crónica en animales neonatos. Están prohibidos desde 2005.

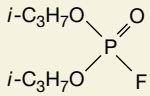
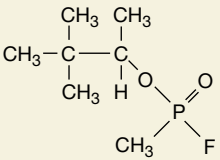
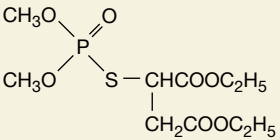
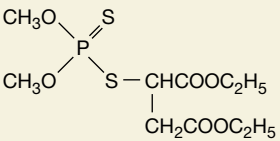
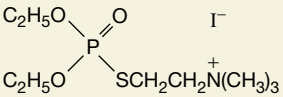
Cuadro 10-1

Compuestos organofosforados representativos.

Fórmula general



Grupo **A**, X = grupo saliente halógeno, cianuro o tiocianato; grupo **B**, X = grupo saliente alquiltio, ariltio, alcoxi o ariloxi; grupo **C**, compuestos tionofosforados o tio-tionofosforados; grupo **D**, grupo saliente amonio cuaternario. R_1 puede ser un grupo alquilo (fosfonatos), alcoxi (fosforatos) o uno alquilamino (fosforamidatos).

GRUPO	FÓRMULA ESTRUCTURAL	NOMBRES COMÚN, QUÍMICO Y OTROS	COMENTARIOS
A		DFP; isofluorofato; diisopropil fluorofosfato	Desactivador potente e irreversible.
		Soman (GD) Pinacolil metil fosfonofluoridato	"Gas neurotóxico" en extremo tóxico; el potencial más alto de acción irreversible/ envejecimiento rápido.
B		Malaoxón *O,O*-Dimetil S-(1,2-dicarbetoxietil) fosforoditioato	Metabolito activo del malatión.
C		Malatión *O,O*-Dimetil S-(1,2-dicarbetoxietil) fosforoditioato	Insecticida de uso generalizado; más seguro que el paratión u otros compuestos por la detoxificación rápida en los organismos superiores.
D		Ecotiofato (yoduro de fosfolina), MI-217 Yoduro de dietoxifosfiniltiocolina	Derivado de la colina en extremo potente; se administra en forma local como tratamiento del glaucoma, relativamente estable en agua.

El *malatión* también necesita la sustitución de un átomo de azufre con oxígeno *in vivo*, lo que confiere resistencia a las especies de mamíferos. Este insecticida puede eliminarse por hidrólisis del enlace éster carboxilo mediante las carboxilesterasas plasmáticas, y la actividad de la carboxilesterasa plasmática determina la resistencia de la especie al malatión. La reacción de desintoxicación es mucho más rápida en mamíferos y aves que en insectos. El malatión se ha usado en aspersiones aéreas de zonas relativamente populosas para controlar las moscas mediterráneas de la fruta que destruyen los huertos de cítricos y los mosquitos que alojan y transmiten virus dañinos para los seres humanos (p. ej., virus de la encefalitis del Nilo occidental). Sólo hay datos de toxicidad aguda por malatión con intentos suicidas o intoxicación deliberada. La dosis letal en mamíferos es ~ 1 g/kg. La exposición cutánea permite la absorción sistémica de una fracción pequeña (< 10%). El malatión se usa en forma tópica en el tratamiento de la pediculosis (infestación por piojos).

De los inhibidores de AChE organofosfato cuaternarios (cuadro 10-1, grupo D), sólo el *ecotiofato* tiene utilidad clínica y su uso se limita a la administración oftálmica. Como tiene carga positiva, no es volátil y no penetra la piel con facilidad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los compuestos anti-ChE pueden tener todos los siguientes efectos:

- Estimulación de las respuestas del receptor muscarínico en los órganos efectores autonómicos.
- Estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios autonómicos y músculo estriado (acciones nicotínicas).
- Estimulación, con depresión subsiguiente ocasional, de los sitios receptores colinérgicos en el SNC.

En general, los compuestos que contienen un grupo amonio cuaternario no penetran con facilidad las membranas celulares; por tanto, los fármacos anti-ChE de esta categoría se absorben poco en el tubo digestivo o a través de la piel y la barrera hematoencefálica los excluye del SNC cuando se administran dosis moderadas. Sin embargo, estos compuestos actúan de manera preferente en las uniones neuromusculares del músculo estriado y ejercen su efecto como anti-ChE y como agonistas directos. En comparación, tienen menor efecto en los sitios efectores autonómicos y los ganglios.

Por el contrario, los compuestos más liposolubles se absorben bien después de la administración oral, tienen efectos ubicuos en los sitios colinérgicos centrales y periféricos, y pueden quedar atrapados en los lípidos por periodos prolongados. Los organofósforos liposolubles también se absorben bien a través de la piel y los compuestos volátiles se transfieren con facilidad a través de la membrana alveolar.

Las acciones de los compuestos anti-ChE en los sitios donde predominan los receptores de tipo muscarínicos se bloquean con atropina. Los sitios de acción de los fármacos anti-ChE con importancia terapéutica son el SNC, ojo, intestino y unión neuromuscular en el músculo estriado; las demás acciones tienen consecuencias toxicológicas.

OJO. Cuando se aplican en forma local en la conjuntiva, los fármacos anti-ChE causan hiperemia conjuntival y constricción del músculo esfínter pupilar que estrecha la pupila (miosis) y el músculo ciliar (bloquea el reflejo de acomodación, con alteración del enfoque para la visión cercana). La miosis es evidente en unos minutos y puede durar de varias horas a días. El bloqueo de la acomodación es más transitorio y casi siempre desaparece antes que la miosis. Cuando se eleva la presión intraocular, casi siempre desciende como resultado de la facilitación del drenaje del humor acuoso (capítulo 64).

TUBO DIGESTIVO. En los seres humanos, la neostigmina intensifica las contracciones gástricas y aumenta la secreción de ácido gástrico. También estimula la porción inferior del esófago; en pacientes con acalasia importante y dilatación esofágica, el fármaco puede producir un aumento provechoso en el tono y la peristalsis. La neostigmina también incrementa la actividad motora del intestino delgado y el intestino grueso; estimula en particular al colon. La amplitud y frecuencia de las ondas propulsoras aumentan, por lo que se favorece el movimiento del contenido intestinal. Es probable que el efecto de los fármacos anti-ChE en la motilidad intestinal se deba a una combinación de acciones en las células ganglionares del plexo mientérico (de Auerbach) en las fibras de músculo liso (capítulo 46).

UNIÓN NEUROMUSCULAR. La mayor parte de los efectos de los fármacos anti-ChE potentes en el músculo estriado pueden explicarse por su inhibición de la AChE en la unión neuromuscular. Sin embargo, hay datos de una acción directa accesoria de la neostigmina y otros fármacos anti-ChE de amonio cuaternario en el músculo estriado.

La vida de la acetilcolina libre dentro de la sinapsis neuromuscular (~ 200 μs) es más corta que el deterioro del potencial en la placa terminal o el periodo refractario del músculo. Por tanto, cada impulso nervioso da origen a una sola onda de despolarización en la fibra muscular. Después de la inhibición de la AChE, el tiempo de residencia de la acetilcolina en la sinapsis se prolonga, lo que permite la difusión lateral e interacción del transmisor con múltiples receptores. Esta estimulación sucesiva de sitios receptores vecinos en la placa terminal prolonga el tiempo de declive del potencial en la placa terminal. Por consiguiente, hay excitación asincrónica y fasciculaciones de las fibras musculares. Con la inhibición suficiente de la AChE, predomina la despolarización de la placa terminal y se bloquea la despolarización (capítulo 11). Cuando la acetilcolina persiste en la sinapsis, también puede despolarizar la terminación axónica, lo que genera disparos antidrómicos de la motoneurona; este efecto contribuye a las fasciculaciones que afectan a la unidad motora en su totalidad.

Los fármacos anti-ChE revierten el antagonismo causado por los bloqueadores neuromusculares competitivos. La neostigmina no es eficaz contra la parálisis del músculo estriado causada por la succinilcolina; este compuesto también causa bloqueo neuromuscular por despolarización, y ésta se intensifica con la neostigmina.

ACCIONES EN OTROS SITIOS. Las glándulas secretoras inervadas por fibras colinérgicas posganglionares son las glándulas bronquiales, lagrimales, sudoríparas, salivales, gástricas (células G del antro y células parietales), intestinales y acinares pancreáticas. Las dosis bajas de fármacos anti-ChE aumentan la respuesta secretora a la estimulación nerviosa y las dosis más altas en realidad incrementan la velocidad de secreción de reposo. Los compuestos anti-ChE aumentan la contracción de las fibras musculares lisas de los bronquiolos y ureteros, y es factible que aumente la actividad peristáltica de los ureteros.

Las acciones cardiovasculares de los anti-ChE son complejas; reflejan los efectos ganglionares y posganglionares de la acetilcolina acumulada en el corazón y los vasos sanguíneos, así como las acciones en el SNC. El efecto predominante en el corazón por la acción periférica de la acetilcolina acumulada es la bradicardia, que reduce el gasto cardiaco. En general, las dosis más altas producen un descenso de la presión arterial, a menudo como consecuencia de los efectos de los anti-ChE en los centros vasomotores bulbares del SNC.

Los fármacos anti-ChE aumentan la influencia vagal en el corazón, lo que acorta el periodo refractario efectivo de las fibras miocárdicas auriculares y prolonga el periodo refractario, así como el tiempo de conducción en los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV). En los ganglios, al principio la acumulación de acetilcolina tiene efecto estimulante en los receptores nicotínicos, pero en concentraciones más altas hay bloqueo ganglionar como resultado de la despolarización persistente. La acción excitadora en las células de los ganglios parasimpáticos puede reforzar el descenso del gasto cardiaco, mientras que la acción de la acetilcolina en las células ganglionares simpáticas aumentaría la función cardiaca. La acetilcolina también causa excitación seguida de inhibición en los centros vasomotor y cardiaco bulbares centrales. Estos efectos se complican por la hipoxemia derivada de los efectos broncoconstrictores y secretores del aumento de la acetilcolina en el aparato respiratorio; a su vez, la hipoxemia puede reforzar el tono simpático y la descarga de epinefrina de la médula suprarrenal inducida por la acetilcolina. Por tanto, no sorprende observar un aumento de la frecuencia cardiaca en la intoxicación grave por un inhibidor de la AChE. La hipoxemia es un factor importante en la depresión del SNC después de dosis altas de fármacos anti-ChE. Los efectos estimulantes del SNC se contrarrestan con dosis más altas de atropina, aunque no de manera tan completa como los efectos muscarínicos en los sitios efectores autonómicos periféricos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La fisostigmina se absorbe con facilidad en el tubo digestivo, tejido subcutáneo y mucosas. La instilación conjuntival de soluciones del fármaco puede tener efectos sistémicos si no se toman medidas para prevenir la absorción en la mucosa nasal (p. ej., presión sobre el canto interno). La fisostigmina administrada por vía parenteral se destruye casi en su totalidad en 2 a 3 h por acción de las esterasas plasmáticas; la excreción renal sólo tiene una importancia menor en su eliminación. La neostigmina y la piridostigmina se absorben mal después de la administración oral; la dosis parenteral efectiva de neostigmina es 0.5 a 2 mg, en tanto que la dosis oral equivalente sería de 15 a 30 mg o más. Las esterasas plasmáticas destruyen a la neostigmina y la piridostigmina, y se excretan alcoholes aromáticos cuaternarios y compuestos originales en la orina; la semivida de estos fármacos es de 1 a 2 h.

Los compuestos anti-ChE organofosfatos con mayor riesgo de toxicidad son líquidos muy liposolubles; muchos tienen altas presiones de vapor. Los compuestos menos volátiles que se usan a menudo como insecticidas agrícolas (p. ej., diazinón, malatión) casi siempre se dispersan como aerosoles o como polvos adsorbidos en un material inerte en partículas finas. Por consiguiente, los compuestos se absorben con rapidez a través de la piel y las mucosas después del contacto con la humedad, en los pulmones después de la inhalación y en el tubo digestivo después de la ingestión.

Luego de su absorción, la mayor parte de los organofosforados se metaboliza mediante esterasas plasmáticas y hepáticas; los productos de la hidrólisis se excretan en la orina. *Las esterasas plasmáticas y hepáticas realizan la hidrólisis de los ácidos fosfóricos y fosfónicos correspondientes. Sin embargo, las enzimas CYP son las que convierten los fosfotioatos inactivos que contienen el enlace fósforo-azufre (tiono) en los fosforatos con un enlace fósforo-oxígeno, lo que los activa*. Estas enzimas también son importantes en la desactivación de ciertos organofosforados, y se sabe que las diferencias alélicas afectan la velocidad del metabolismo. Los organofosforados inhiben de manera irreversible las carboxilesterasas plasmáticas y hepáticas (aliesterasas) y la butirilcolinesterasa plasmática; su capacidad para eliminar organofosforados proporciona protección parcial contra la inhibición de la AChE en el sistema nervioso. Las carboxilesterasas también catalizan la hidrólisis del malatión y otros organofosforados que tienen enlaces carboxil-éster, lo que los vuelve menos activos o inactivos. Como los organofosforados inhiben a las carboxilesterasas, la toxicidad por la exposición simultánea a dos insecticidas organofosforados puede ser sinérgica.

TOXICOLOGÍA

Los aspectos toxicológicos de los compuestos anti-ChE tienen importancia práctica para los médicos. Además de los casos de intoxicación accidental por el uso y la fabricación de compuestos organofosforados como insecticidas agrícolas, estos compuestos se han usado con frecuencia con fines homicidas y suicidas. Los organofosforados causan hasta 80% de los ingresos al hospital relacionados con pesticidas. La toxicidad por pesticidas es un problema mundial generalizado que se asocia a > 200 000 muertes cada año; la mayor parte de las intoxicaciones ocurre en el sureste de Asia. La exposición laboral es más frecuente por las vías dérmica y pulmonar, en tanto que la ingestión oral es más frecuente en casos de intoxicación no laboral.

INTOXICACIÓN AGUDA. Los efectos de la intoxicación aguda por compuestos anti-ChE se manifiestan por signos y síntomas muscarínicos y nicotínicos, y salvo por los compuestos con liposolubilidad muy baja, por signos del SNC. El amplio espectro de los efectos de la inhibición aguda de la AChE en el SNC incluye confusión, ataxia, habla farfullante,

pérdida de reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria central. Las acciones en el centro vasomotor y otros centros cardiovasculares en el bulbo raquídeo causan hipotensión.

Los efectos sistémicos aparecen unos minutos después de la inhalación de vapores o aerosoles. El inicio de los síntomas se retrasa después de la absorción gastrointestinal y percutánea. La duración de los síntomas tóxicos depende mucho de las propiedades del compuesto: su liposolubilidad, si debe activarse para formar el oxón, la estabilidad del enlace organofosfatos-AChE y si hubo "envejecimiento" de la enzima fosforilada.

Después de la exposición local a los vapores o aerosoles, o después de la inhalación, los efectos oculares y respiratorios casi siempre aparecen primero. Las manifestaciones oculares incluyen miosis marcada, dolor ocular, congestión conjuntival, disminución visual, espasmo ciliar y dolor en las cejas. Es posible que después de la absorción sistémica aguda no sea evidente la miosis por la descarga simpática como respuesta a la hipotensión. Además de la rinorrea e hiperemia de las vías respiratorias altas, las respuestas respiratorias consisten en sensación de constricción torácica y respiración sibilante causadas por la combinación de broncoconstricción y aumento de la secreción bronquial. Los síntomas gastrointestinales son más tempranos después de la ingestión e incluyen anorexia, náusea, vómito, cólico abdominal y diarrea.

Con la absorción percutánea de líquido, los primeros síntomas casi siempre son sudoración localizada y fasciculaciones musculares en la proximidad inmediata. La intoxicación grave se manifiesta por sialorrea extrema, defecación y micción involuntarias, transpiración, lagrimeo, erección peniana, bradicardia e hipotensión.

Las acciones nicotínicas en las uniones neuromusculares del músculo estriado casi siempre consisten en debilidad generalizada, sacudidas involuntarias, fasciculaciones diseminadas y, al final, debilidad intensa y parálisis. La consecuencia más grave es la parálisis de los músculos respiratorios. El tiempo hasta la muerte después de la exposición aguda aislada varía de < 5 min a casi 24 h, según la dosis, vía de exposición, compuesto y otros factores. La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria, casi siempre acompañada de un componente cardiovascular secundario. Los síntomas tardíos que aparecen después de uno a cuatro días y se caracterizan por la persistencia de concentraciones bajas de colinesterasa sanguínea y debilidad muscular grave se denominan *síndrome intermedio*. La neurotoxicidad tardía también puede ser evidente después de la intoxicación grave.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. En casos de intoxicación leve o crónica, la determinación de la actividad de colinesterasa en los eritrocitos y plasma casi siempre permite establecer el diagnóstico. Aunque estos valores varían mucho en la población normal, por lo general están disminuidos y son inferiores al intervalo normal antes que aparezcan los síntomas. La dosis suficiente de *atropina* antagoniza las acciones en los sitios receptores muscarínicos, como el aumento en la secreción traqueobronquial y salival; broncoconstricción; bradicardia, y, en grado moderado, las acciones ganglionares periféricas y los efectos centrales.

La atropina debe administrarse en dosis suficientes para cruzar la barrera hematoencefálica. Después de la inyección inicial de 2 a 4 mg, de preferencia por vía intravenosa e intramuscular como segunda opción, se administran 2 mg cada 5 a 10 min hasta que los síntomas muscarínicos desaparezcan, si reaparecen o hasta que haya signos de toxicidad por atropina. Es probable que se necesiten más de 200 mg el primer día. Luego debe mantenerse un grado ligero de bloqueo atropínico mientras existan síntomas. Los reactivadores de la acetilcolinesterasa pueden ser muy provechosos en el tratamiento de la intoxicación con anti-ChE, pero su uso es complementario al de la atropina.

La atropina no es eficaz contra el daño neuromuscular periférico causado por intoxicación moderada o grave con un organofosforado anti-ChE; el trastorno puede revertirse con *pralidoxima* (*2-PAM*), un reactivador de la colinesterasa.

La dosis de pralidoxima recomendada para el adulto es 1 a 2 g en infusión intravenosa durante ≥ 5 min. Si la debilidad no se resuelve o recurre después de 20 a 60 min, se repite la dosis. El tratamiento temprano es muy importante para asegurar que la oxima llegue a la AChE fosforilada mientras aún puede reactivarse. En caso de toxicidad grave por compuestos liposolubles, es necesario continuar el tratamiento con atropina y pralidoxima durante una semana o más.

También son importantes las medidas generales de apoyo, que incluyen:

- Terminación de la exposición mediante retiro del paciente o colocación de una máscara antigás; eliminación de la ropa contaminada; lavado abundante con agua de la piel o mucosas contaminadas; lavado gástrico, si está indicado.
- Mantenimiento de una vía respiratoria permeable, incluida aspiración endobronquial.
- Respiración artificial; administración de oxígeno, si es necesario.
- Alivio de convulsiones persistentes con diazepam (5 a 10 mg por vía intravenosa).
- Tratamiento del choque.

REACTIVADORES DE LA COLINESTERASA. El sitio esterásico fosforilado de la AChE experimenta regeneración hidrolítica a un ritmo lento o insignificante, pero los compuestos nucleófilos, como la hidroxilamina (NH_2OH),

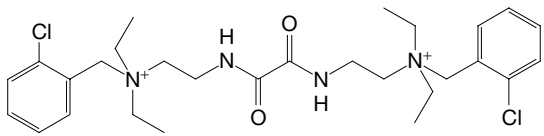
ácidos hidroxámicos (RCONH–OH) y las oximas (RCH=NOH) reactivan la enzima con más rapidez que la hidrólisis espontánea. La reactivación con pralidoxima es un millón de veces más rápida que con hidroxilamina. La oxima se orienta en sentido proximal para ejercer un ataque nucleófilo en el fósforo, lo que genera una fosforiloxima y regenera la enzima (figura 10-1E). Varias oximas bis-cuaternarias son más potentes como reactivadores en la intoxicación con insecticida y gas neurotóxico (p. ej., HI-6, usado en Europa como antídoto).

La acción reactivadora de las oximas *in vivo* es más intensa en la unión neuromuscular. Después de una dosis de un compuesto organofosforado que produce bloqueo total de la transmisión, la inyección intravenosa de una oxima puede restaurar la respuesta a la estimulación del nervio motor en unos cuantos minutos. Los efectos de antídoto son menos sorprendentes en los sitios efectores autonómicos y el grupo amonio cuaternario limita la entrada al SNC. Aunque las dosis altas o la acumulación de oximas pueden inhibir la AChE y causar bloqueo neuromuscular, las oximas deben administrarse hasta que pueda asegurarse la eliminación del organofosforado nocivo. Muchos organofosfatos se distribuyen en el lípido y se liberan despacio como el compuesto activo. El tratamiento actual con antídoto para la exposición a organofosforados usados como armas en la guerra o actos terroristas incluye atropina parenteral, una oxima (2-PAM o HI-6) y una benzodiacepina como anticonvulsivo. Las oximas y sus metabolitos se eliminan con facilidad por vía renal.

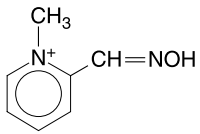
USOS TERAPÉUTICOS

FÁRMACOS DISPONIBLES

El salicilato de fisostigmina está a la venta en forma inyectable. También se cuenta con ungüento oftálmico de sulfato de fisostigmina y solución oftálmica de salicilato de fisostigmina. El bromuro de piridostigmina está disponible para uso oral o parenteral. El bromuro de neostigmina está formulado para uso oral. El metilsulfato de neostigmina se comercializa para inyección parenteral. El cloruro de ambenonio está formulado para uso oral. La *tacrina*, donepezilo, rivastigmina y galantamina están aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El cloruro de pralidoxima es el único reactivador de la colinesterasa disponible por ahora en Estados Unidos y puede obtenerse en una formulación parenteral. El HI-6 está disponible en varios países europeos y del Oriente Medio.



AMBENONIO



PRALIDOXIMA (2-PAM)

USOS. El uso actual de los compuestos anti-ChE se limita a cuatro trastornos periféricos:

- Atonía del músculo liso del tubo digestivo o la vejiga urinaria.
- Glaucoma.
- Miastenia grave.
- Reversión de la parálisis por bloqueadores neuromusculares competitivos.

y a uno en el SNC:

- Tratamiento de los síntomas de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

ÍLEO PARALÍTICO Y ATONÍA DE LA VEJIGA URINARIA. Por lo general se prefiere la neostigmina entre los fármacos anti-ChE para el tratamiento de estos trastornos. Los agonistas muscarínicos de acción directa (capítulo 9) se usan con los mismos propósitos. La dosis subcutánea habitual de metilsulfato de neostigmina para el íleo paralítico posoperatorio es 0.5 mg, administrado según se necesite. La actividad peristáltica comienza 10 a 30 min después de la administración parenteral, mientras que se necesitan 2 a 4 h después de la administración oral del bromuro de neostigmina (15 a 30 mg). A veces es necesario facilitar la evacuación con un enema bajo pequeño o la introducción de gas con una cánula rectal. Se usa una dosis similar de neostigmina para el tratamiento de la atonía del músculo detrusor de la vejiga. La neostigmina no debe usarse en caso de obstrucción intestinal o vesical, en presencia de peritonitis, cuando hay duda sobre la viabilidad intestinal ni cuando la disfunción del intestino es resultado de la enfermedad intestinal inflamatoria.

GLAUCOMA Y OTRAS INDICACIONES OFTALMOLÓGICAS. Véase el capítulo 64.

MIASTENIA GRAVE. La miastenia grave es una enfermedad neuromuscular caracterizada por debilidad y fatiga marcada del músculo estriado; son frecuentes las exacerbaciones y remisiones parciales. El defecto en la miastenia grave está en la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, ya que las respuestas mecánicas a la estimulación nerviosa no están bien sostenidas. La miastenia grave se debe a una respuesta autoinmunitaria, sobre todo contra el

receptor de acetilcolina en la placa terminal posterior a la unión. Los anticuerpos contra el receptor son detectables en el suero de 90% de los pacientes con esta enfermedad. En la hendidura sináptica aparecen complejos inmunitarios, junto con marcadas alteraciones ultraestructurales, lo cual intensifica la degradación del receptor a causa de la lisis mediada por el complemento en la placa terminal. En ~ 10% de los pacientes con síndrome miasténico, la debilidad muscular tiene una base congénita, no autoinmunitaria, con mutaciones en el receptor para acetilcolina que afectan la unión con el ligando y la cinética de abertura del conducto, o mutaciones en la forma de la colinesterasa que contiene una unidad final semejante a la colágena. La administración de fármacos anti-ChE no produce mejoría subjetiva en la mayoría de los pacientes con miastenia congénita.

Diagnóstico. Aunque el diagnóstico de la miastenia grave autoinmunitaria casi siempre puede establecerse con base en la anamnesis, los signos y los síntomas, a veces es difícil diferenciarla de ciertas enfermedades neuromusculares neurasténicas, infecciosas, endocrinas, congénitas, neoplásicas y degenerativas. La miastenia grave es el único trastorno en el que la debilidad muscular mejora de manera drástica con un fármaco anti-ChE. La prueba de edrofonio para valorar la posibilidad de miastenia grave se realiza con la inyección intravenosa rápida de 2 mg de cloruro de edrofonio, seguida 45 s después de 8 mg adicionales, si la primera dosis no tiene efecto; la respuesta positiva consiste en la mejoría breve de la fuerza, no acompañada de fasciculaciones linguales (que casi siempre ocurren en pacientes no miasténicos).

Una dosis excesiva de fármacos anti-ChE causa una *crisis colinérgica*, un trastorno caracterizado por debilidad secundaria a la despolarización generalizada de la placa terminal motora; otras manifestaciones se deben a la estimulación excesiva de los receptores muscarínicos. La debilidad resultante del bloqueo de la despolarización puede parecer *debilidad miasténica*, que se manifiesta cuando el fármaco anti-ChE es insuficiente. La diferenciación tiene importancia práctica evidente, ya que la primera se trata con la omisión y la última con la administración del fármaco anti-ChE. Cuando la prueba de edrofonio se realiza con cautela (dosis limitada a 2 mg y con los recursos disponibles para la reanimación respiratoria), un decremento adicional de la fuerza indica una *crisis colinérgica*, mientras que la mejoría indica *miastenia grave*. Debe administrarse de inmediato sulfato de atropina, 0.4 a 0.6 mg o más por vía intravenosa, si se produce una reacción muscarínica grave. Ahora se usa con frecuencia la detección de los anticuerpos contra el receptor en las biopsias musculares o el plasma para establecer el diagnóstico.

Tratamiento. La piridostigmina, neostigmina y ambenonio son los fármacos anti-ChE estándar usados para el tratamiento sintomático de la miastenia grave. Todos aumentan la respuesta del músculo miasténico a los impulsos nerviosos repetidos, sobre todo por la conservación de la acetilcolina endógena. La dosis oral única óptima de un fármaco anti-ChE puede determinarse de manera empírica. Se hacen registros basales de la fuerza de tensión, capacidad vital y varios signos y síntomas que reflejan la fuerza de diversos grupos musculares. A continuación se administra una dosis oral de piridostigmina (30 a 60 mg), neostigmina (7.5 a 15 mg) o ambenonio (2.5 a 5 mg). Se registran la mejoría en la fuerza muscular y los cambios en otros signos y síntomas a intervalos frecuentes hasta que se regrese al estado basal. Después de 1 h o más en el estado basal, se administra de nuevo el fármaco, la dosis se incrementa a 1.5 veces la inicial y se repiten las mismas observaciones. Esta secuencia se continúa con incrementos la mitad de la dosis inicial hasta obtener la dosis óptima. El intervalo habitual entre las dosis orales necesario para mantener la fuerza muscular es de 2 a 4 h para la neostigmina, 3 a 6 h para la piridostigmina y 3 a 8 h para el ambenonio. Sin embargo, la dosis necesaria varía de un día a otro; el estrés físico o emocional, las infecciones intercurrentes y la menstruación casi siempre exigen un incremento de la frecuencia o magnitud de la dosis. Las exacerbaciones y remisiones impredecibles del estado miasténico ameritan ajuste en la dosis.

La piridostigmina está disponible en tabletas de liberación sostenida que contienen un total de 180 mg, de los cuales 60 mg se liberan de inmediato y 120 en el trascurso de varias horas; esta preparación es valiosa para el mantenimiento por periodos de 6 a 8 h, pero sólo debe administrarse a la hora de acostarse. Los efectos secundarios cardiovasculares y gastrointestinales de los fármacos anti-ChE casi siempre pueden controlarse con atropina u otros fármacos anticolinérgicos (capítulo 9). Sin embargo, estos anticolinérgicos pueden ocultar muchos efectos secundarios de una dosis excesiva del fármaco anti-ChE. Al final, la mayoría de los pacientes tiene tolerancia a los efectos muscarínicos.

Varios fármacos, incluidos los compuestos curariformes, y ciertos antibióticos y anestésicos generales, interfieren en la transmisión neuromuscular (capítulo 11); para administrarlos a los pacientes con miastenia grave es necesario ajustar la dosis de anti-ChE y observar otras precauciones. Hay otras medidas terapéuticas que son elementos esenciales en el tratamiento de esta enfermedad. Los glucocorticoides favorecen la mejoría clínica en un alto porcentaje de pacientes. El inicio del tratamiento esteroide aumenta la debilidad muscular, pero a medida que el sujeto mejora con el uso continuado de los esteroides, pueden reducirse las dosis de los anti-ChE. Los inmunodepresores, como azatioprina y ciclosporina, son provechosos en los casos más avanzados (capítulo 35).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. En pacientes con demencia progresiva de tipo Alzheimer se ha observado una deficiencia de neuronas colinérgicas intactas, sobre todo las que se extienden desde las zonas subcorticales como el núcleo basal de Meynert (capítulo 22). Con base en un razonamiento similar al aplicado en otras enfermedades degenerativas del SNC, se ha administrado el tratamiento para aumentar las concentraciones de neurotransmisores colinér-

gicos en el SNC en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Los inhibidores de la colinesterasa hidrófobos y de acción prolongada son los únicos inhibidores con eficacia bien documentada, aunque limitada.

El donepezilo mejora la función cognitiva y la función clínica general, además retrasa la progresión sintomática de la enfermedad. La mayor parte de los efectos secundarios puede atribuirse a la estimulación colinérgica excesiva, con informes frecuentes de náusea, diarrea y vómito. El fármaco es tolerable en una sola dosis diaria. Por lo general se administran dosis de 5 mg por la noche; si el paciente tolera bien esta dosis, puede incrementarse a 10 mg diarios. La rivastigmina, un inhibidor carbamoilador de acción prolongada, es eficaz; su tolerabilidad y efectos secundarios son similares a los del donepezilo. La galantamina tiene un perfil de efectos secundarios semejante a los de donepezilo y rivastigmina. Estos tres inhibidores de la colinesterasa, que tienen afinidad adecuada, carácter hidrófobo suficiente para cruzar la barrera hematoencefálica y efecto prolongado, constituyen la forma de tratamiento actual, junto con un fármaco que simula un aminoácido transmisor excitador, la memantina.

INTOXICACIÓN CON FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS. Además de la atropina y otros muscarínicos, muchos otros fármacos como las fenotiazinas, antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos, tienen actividad anticolinérgica central y periférica. La eficacia de la fisostigmina para revertir los efectos anticolinérgicos de estos fármacos está bien documentada (la fisostigmina, una amina terciaria, cruza la barrera hematoencefálica, a diferencia de los fármacos anti-ChE cuaternarios). Sin embargo, otros efectos tóxicos de los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas (capítulos 15 y 16), como las deficiencias en la conducción intraventricular y las arritmias ventriculares, no se revierten con fisostigmina. Además, la fisostigmina puede desencadenar convulsiones; por tanto, su beneficio casi siempre pequeño debe sopesarse contra este riesgo. La dosis intravenosa o intramuscular inicial de fisostigmina es 2 mg, con aplicación de dosis adicionales en caso necesario.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 11

Fármacos que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema autónomo

El receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) (llamado también nicotínico colinérgico) media la neurotransmisión a nivel postsináptico en la unión neuromuscular y ganglios autónomos periféricos (neurovegetativos); en el sistema nervioso central (SNC), controla en gran medida la liberación de neurotransmisores desde sitios presinápticos. El receptor recibe el nombre de *receptor nicotínico de ACh*, porque tanto la nicotina, un alcaloide, como la ACh, un neurotransmisor, lo estimulan. A nivel de la unión neuromuscular y los ganglios neurovegetativos existen diversos subtipos de receptores nicotínicos.

RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA

La unión de (ACh) al receptor nicotínico de ACh comienza con el potencial de placa terminal (EPP; *endplate potential*) en el músculo o un potencial postsináptico excitador (EPSP; *excitatory postsynaptic potential*), en ganglios periféricos (capítulo 8). El receptor nicotínico es el prototipo de otros conductos iónicos pentaméricos activados por ligando, que incluyen los receptores de los aminoácidos inhibidores (ácido γ-aminobutírico [GABA; *γ-aminobutyric acid*] y la glicina) (capítulo 14) y la serotonina (receptor $5HT_3$) (figura 11-1).

ESTRUCTURA DEL RECEPTOR NICOTÍNICO. Los receptores nicotínicos del músculo estriado de vertebrados (N_m) son pentámeros compuestos de cuatro subunidades diferentes (α, β, γ y δ) en proporción estequiométrica de 2:1:1:1. En las placas terminales maduras de músculo inervado, la subunidad γ es sustituida por ε, que es muy similar. Las subunidades individuales muestran una identidad cercana al 40% en sus secuencias de aminoácidos. Las cinco subunidades del receptor nicotínico de ACh están dispuestas alrededor de un seudoeje de simetría, para circunscribir un conducto. Los sitios de unión con el agonista aparecen en las interfases de las subunidades; en el músculo, sólo dos de las cinco subunidades tienen interfases, αγ y αδ, que se unen a ligandos (figura 11-2). Las dos subunidades que forman la interfase contribuyen a la especificidad por ligandos.

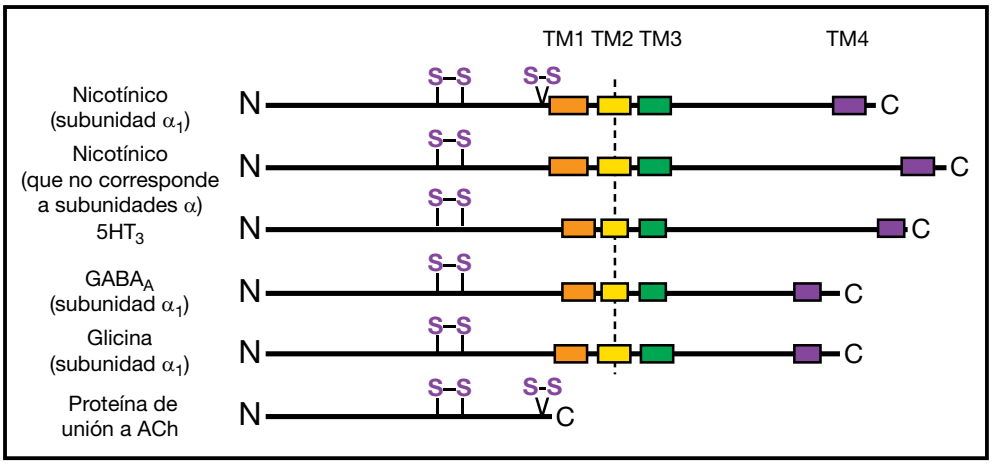


Figura 11-1 *Organización de subunidades de conductos iónicos activados por ligando, de tipo pentamérico y la proteína de unión a ACh.* Para cada receptor, la región amino terminal de cerca de 210 aminoácidos se localiza en la superficie extracelular. Le siguen cuatro regiones hidrófobas que atraviesan la membrana (TM1-TM4), de modo que la pequeña terminación carboxilo queda en la superficie extracelular. La región TM2 tiene una hélice α y las regiones TM2 de cada subunidad del receptor pentamérico revisten el polo interno del receptor. Dos bucles de bisulfuro en posiciones 128-142 y 192-193 están en la subunidad α del receptor nicotínico. El motivo 128-142 se conserva en la familia de receptores pentaméricos; las cisteínas contiguas en 192-193 aparecen solamente en subunidades α del receptor nicotínico y en la proteína de unión con ACh.

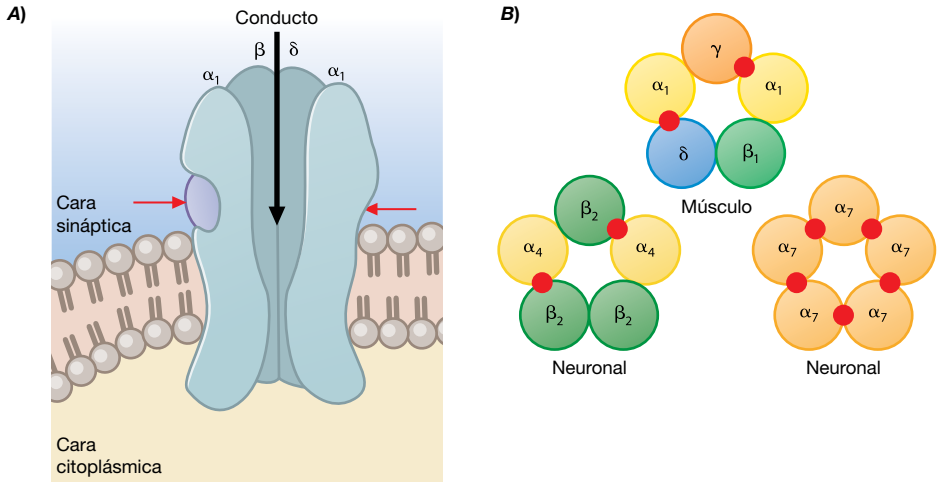


Figura 11-2 *Disposición de las subunidades y estructura molecular de los receptores nicotínicos acetilcolínicos.* ***A)*** Vista longitudinal esquemática de un receptor del que se ha eliminado la subunidad γ. Las subunidades restantes, que son dos copias de α, una de β y una de δ, rodean el conducto interno, con un vestíbulo exterior y su zona de constricción de localización profunda en la capa bilipídica de la membrana. Espacios de hélices α con estructuras levemente curvas forman el perímetro del conducto y provienen de la región TM2 de la secuencia lineal (figura 11-1). En los límites αγ y αδ (no visibles) están los sitios de unión con ACh señalados por las *flechas rojas*. ***B)*** Disposición de las subunidades del receptor nicotínico con ejemplos de ensamblado de ellas. Los sitios de unión del agonista (*círculo rojo*) aparecen en los límites que contienen la subunidad α. Se han observado en vivo un total de 17 isoformas de receptor funcional, con diferente especificidad por ligando, permeabilidad relativa por Ca^{2+}/Na^{+} y función fisiológica determinada por su composición de subunidades. La única isoforma que aparece en la unión neuromuscular es la que se señala en este esquema. Se han identificado 16 isoformas de receptor neuronal en ganglios neurovegetativos y en el SNC, y homopentámeros y heteropentámeros de las subunidades α (α2-α10) y β(β2-β4).

Los receptores nicotínicos neuronales (N_n) que están en ganglios y en el SNC también existen en la forma de pentámeros de uno o más tipos de subunidades. En tejidos neuronales (figura 11-2) se identifican subunidades de tipos α2 a α10 y β2 a β4. No todas las permutas de las subunidades α y β resultan en receptores funcionales, pero la diversidad de composición de ellos es grande y rebasa la capacidad de los ligandos para distinguir subtipos con base en su selectividad.

FÁRMACOS PARA BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Los fármacos actuales de bloqueo neuromuscular pertenecen, en términos generales, a dos clases, que son los *despolarizantes* y los *competitivos/no despolarizantes.* En la actualidad solamente un fármaco despolarizante, la succinilcolina es de uso general en clínica y se cuenta con múltiples fármacos de tipo competitivo o no despolarizantes (cuadro 11-2).

Conviene que el lector consulte la duodécima edición de esta obra para obtener datos de la historia, orígenes y propiedades químicas del curare, el prototípico veneno y agente de bloqueo neuromuscular, que utilizaban los indígenas sudamericanos para impregnar sus flechas, y cuya acción fue descrita por Claude Bernard en el decenio de 1850. En la figura 11-3 de la duodécima edición también se incluyen las estructuras de las clases de bloqueadores neuromusculares despolarizantes y competitivos.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

MÚSCULO ESTRIADO. Los *antagonistas competitivos* se unen al receptor nicotínico de ACh de la placa motora terminal, y con ello bloquean de manera competitiva la unión de la ACh. Los *fármacos despolarizantes* como la succinilcolina, despolarizan la membrana al abrir los conductos en la misma forma que lo hace la ACh. Sin embargo, persisten más tiempo en la unión neuromuscular, más bien por su resistencia a la acetilcolinesterasa (AChE; *acetilcholine esterase*). Por ello, la despolarización dura más tiempo y, como consecuencia, hay un lapso breve de excitación repetitiva que puede desencadenar excitación muscular transitoria y reiterativa (fasciculaciones), seguida de bloqueo de la transmisión neuromuscular y parálisis flácida (llamada *bloqueo de fase I*).

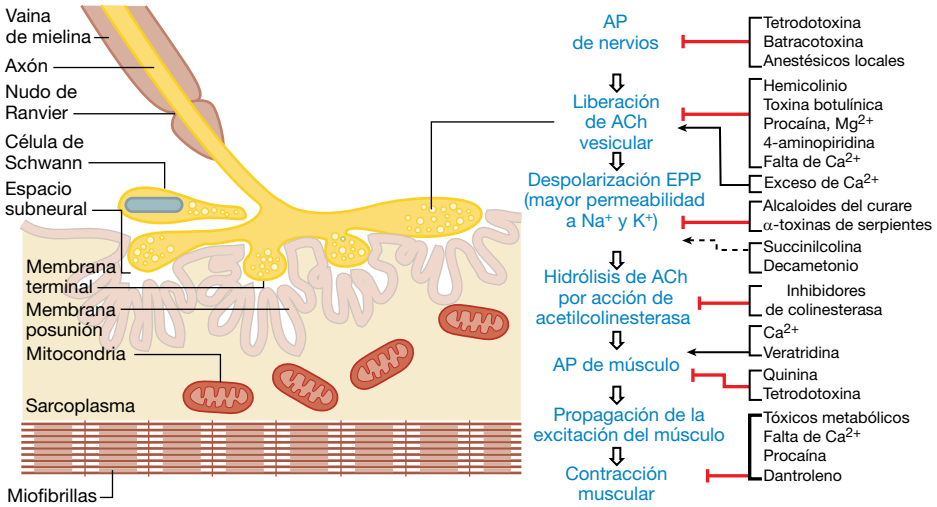


Figura 11-3 *Imagen farmacológica de la placa terminal motora.* Las estructuras de la placa terminal motora (mitad izquierda de la figura) facilitan la serie de fenómenos fisiológicos que conducen del potencial de acción nervioso (AP), a la contracción de músculo estriado (columna del centro). Los fármacos pueden modificar la neurotransmisión y el acoplamiento excitación/contracción en innumerables sitios (columna de la derecha). ⟵, intensificación; ⟙ bloqueo; ⟵ - - -, despolarización y bloqueo de fase II.

El bloqueo surge porque después de la abertura inicial se cierran los conductos de Na^+ periunionales, y no se abrirán de nuevo hasta que se repolarice la placa terminal. En este punto la liberación de ACh por el tejido nervioso ocasiona la unión de la misma a los receptores en una placa terminal ya despolarizada. Tales conductos periunionales cerrados harán que la señal de despolarización no afecte los conductos anterógrados y protegerá eficazmente al resto del músculo, de la actividad existente en la placa motora terminal. En el cuadro 11-3 se comparan las características de la despolarización y del bloqueo competitivo.

En situaciones clínicas, conforme aumentan las concentraciones de succinilcolina y con el transcurso del tiempo, el bloqueo puede transformarse lentamente y de ser de *fase I despolarizante* se torne a *fase II no despolarizante*. Si bien la respuesta a la estimulación periférica durante el bloqueo de fase II se asemeja a la que aparece con los fármacos competitivos, es difícil prever la reversión del bloqueo de fase II por administración de fármacos anticolinesterásicos (anti-ChE, por ej., neoestigmina) y debe emprenderse con gran cautela. En el cuadro 11-1 se incluyen las características de los bloqueos de fase I y fase II.

Fases sucesivas y características de la parálisis. Después de la inyección intravenosa de una dosis apropiada de un *agente de bloqueo competitivo*, la debilidad motora evoluciona hasta la parálisis flácida total. Se relajan los músculos pequeños de movimientos rápidos como los de los ojos, el maxilar inferior y la laringe, antes que los de las extremidades y el tronco. Al final, se paralizan los músculos intercostales, y por último el diafragma, y cesa la respiración. La recuperación de los músculos suele seguir un orden inverso al de la parálisis, y por lo común el diafragma es el primer músculo en presentar nuevamente su función.

Después de una sola dosis intravenosa de 10 a 30 mg de *succinilcolina* aparecen brevemente fasciculaciones musculares, en particular en el tórax y el abdomen, para seguir con relajaciones en el transcurso de un minuto, que llegan a su máximo en término de 2 min y suelen desaparecer en un plazo de 5 min. En el momento del efecto máximo por lo común surge apnea transitoria. La relajación muscular más duradera se logra por el goteo intravenoso continuo. Una vez interrumpido dicho goteo, los efectos del fármaco suelen desaparecer en forma rápida por ser hidrolizado eficientemente por la butirilcolinesterasa plasmática y hepática. Después de administrar la succinilcolina puede haber dolor muscular.

Durante la despolarización prolongada los miocitos pueden perder cantidades importantes de K^+ y adquirir Na^+, Cl^- y Ca^{2+}. En sujetos con lesión extensa de partes blandas, puede ser mortal la salida de K^+ después de la administración ininterrumpida de succinilcolina. Se conocen innumerables situaciones en que está contraindicada la administración de succinilcolina que debe emprenderse con enorme cautela. El cambio en la naturaleza del bloqueo generado por la succinilcolina (de fase I a fase II) constituye una complicación adicional en el caso de administración prolongada en venoclisis.

Cuadro 11-1

Respuestas clínicas y vigilancia del bloqueo neuromuscular de fases I y II por goteo endovenoso de succinilcolina.

RESPUESTA	FASE I	FASE II
Potencial de membrana de placa terminal	Despolarización con –55 mV	Repolarización hacia –80 mV
Comienzo	Inmediato	Transición lenta
Dependencia de la dosis	Menor	Por lo común mayor o aparece después de goteo endovenoso prolongado
Recuperación	Rápida	Más prolongada
Cadena de cuatro y estimulación tetánica	No hay desaparición	Desaparición[a]
Inhibición por acetilcolinesterasa	Intensificación	Reversión o antagonismo
Respuesta muscular	Fasciculaciones → parálisis flácida	Parálisis flácida

[a] *Después de la desaparición hay potenciación postetánica.*

SNC. La tubocurarina y otros fármacos cuaternarios de bloqueo neuromuscular prácticamente no tienen efectos en el sistema nervioso central después de administrar las dosis clínicas habituales en seres humanos, porque no penetran la barrera hematoencefálica.

GANGLIOS AUTONÓMICOS Y SITIOS MUSCARÍNICOS. Los bloqueadores neuromusculares tienen potencia variable para ocasionar antagonismo a nivel ganglionar. El antagonismo mencionado por la acción de la tubocurarina y otros fármacos estabilizadores es anulado o antagonizado por anticolinesterásicos (anti-ChE).

Las dosis clínicas de tubocurarina ocasionan bloqueo parcial tanto en los ganglios neurovegetativos como a nivel de la médula suprarrenal, lo cual origina hipotensión arterial y taquicardia. El pancuronio produce menor bloqueo ganglionar con las dosis clínicas usuales. Los fármacos atracurio, vecuronio, doxacurio, pipecuronio, mivacurio y rocuronio son todavía más selectivos. Por lo regular durante la anestesia se busca conservar las respuestas reflejas cardiovasculares. El pancuronio posee acción vagolítica, tal vez al inhibir los receptores muscarínicos, lo cual origina taquicardia.

De los fármacos despolarizantes, la succinilcolina en dosis que originan relajación neuromuscular, rara vez genera efectos atribuibles al antagonismo ganglionar. Sin embargo, a veces se observan efectos cardiovasculares, probablemente por la estimulación sucesiva de ganglios vagales (que se manifiesta por bradicardia) y ganglios simpáticos (que originan hipertensión y taquicardia).

CÉLULAS CEBADAS Y LIBERACIÓN DE HISTAMINA. La tubocurarina produce las típicas ronchas histaminiformes si se inyecta por vía intracutánea o endoarterial en seres humanos, y algunas respuestas clínicas a los fármacos antagonistas neuromusculares (como broncoespasmo, hipotensión, secreción excesiva bronquial y de saliva), al parecer causadas por la liberación de histamina. Los fármacos succinilcolina, mivacurio y atracurio también ocasionan la liberación de histamina pero en menor magnitud, salvo que se les administre rápidamente. Los esteroides amoniacales como el pancuronio, el vecuronio, el pipecuronio y el rocuronio muestran menor tendencia a liberar histamina después de inyección intradérmica o sistémica. En forma típica, la liberación de histamina es una acción directa del relajante muscular en las células cebadas y no anafilaxia mediada por IgE.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

Los bloqueadores neuromusculares del tipo del amonio cuaternario casi no se absorben en el tubo digestivo. La absorción es adecuada en sitios intramusculares. Con la administración intravenosa el comienzo de acción es rápido. Los fármacos más potentes deben administrarse en concentraciones menores, y las exigencias para su difusión retrasan la velocidad de inicio.

Cuando se administran fármacos antagonistas competitivos de larga acción como D-tubocurarina y pancuronio, la acción inhibitoria o de bloqueo puede disminuir después de 30 min, a causa de la redistribución del fármaco, aunque persisten el bloqueo residual y los niveles plasmáticos del fármaco. Dosis ulteriores ocasionan una menor redistribución. Los fármacos de acción prolongada pueden acumularse si se aplican dosis múltiples.

Los esteroides amoniacales contienen grupos éster que son hidrolizados en el hígado. Por lo común, los metabolitos resultantes poseen la mitad de la actividad del compuesto original y contribuyen al perfil de relajación total. Los esteroides amoniacales con duración intermedia de acción como el vecuronio y el rocuronio (cuadro 11-2) son eliminados con mayor rapidez por el hígado, que el pancuronio. La desaparición más rápida del bloqueo neuromuscular con compuestos de duración intermedia es un punto a favor de la posología seriada de tales fármacos, que administrar una sola dosis de un agente de bloqueo neuromuscular de larga acción.

El atracurio es transformado en metabolitos menos activos, por acción de las esterasas plasmáticas y la eliminación espontánea de Hofmann. El cisatracurio también está sometido a dicha degradación espontánea. El atracurio y el cisatracurio, al usar estas vías alternas del metabolismo, no muestran un $t_{1/2}$ incrementado en sujetos con deficiencia en función renal y por ello son una buena elección para usar en dicha situación.

La duración de acción muy corta de la succinilcolina se debe en gran medida a su rápida hidrólisis por la butirilcolinesterasa sintetizada en el hígado y que está presente en el plasma. Entre los pacientes esporádicos que presentan apnea duradera después de la administración de succinilcolina o de mivacurio, muchos tienen una colinesterasa plasmática atípica o deficiencia de la enzima, causada por variaciones alélicas, hepatopatías o nefropatías, o perturbaciones nutricionales; sin embargo, en algunas personas la actividad enzimática en el plasma es normal.

El gantacurio es degradado por dos mecanismos químicos que son la aducción rápida de cisteína y la hidrólisis más lenta del enlace éster vecino al cloro. Los dos fenómenos son puramente químicos y no dependen de actividades enzimáticas. El fenómeno de aducción tiene una $t_{1/2}$ de 1 a 2 min y posiblemente es la explicación de la duración ultrabreve de acción del gantacurio. La administración de cisteína exógena, que puede tener efectos adversos excitotóxicos, puede acelerar el antagonismo del bloqueo neuromuscular inducido por el gantacurio.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

SELECCIÓN DEL FÁRMACO

La selección terapéutica de un antagonista neuromuscular debe basarse en que logre un perfil farmacocinético congruente con la duración de la técnica intervencionista, lleve al mínimo el daño cardiovascular u otros efectos adversos, y se preste atención a los mecanismos farmacoespecíficos de eliminación en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver cuadro 11-12).

Dos características son útiles para diferenciar los efectos SECUNDARIOS y el comportamiento farmacocinético de los bloqueadores neuromusculares:

- **Duración de la acción del fármaco.** Estos fármacos se subdividen en los que tienen acción prolongada, intermedia o corta. A menudo los de acción prolongada son los más potentes y ello obliga a utilizarlos en concentraciones pequeñas (cuadro 11-3). La necesidad de administrar fármacos potentes en concentraciones pequeñas hace que se retrasen en comenzar su acción.
- **La naturaleza química de los fármacos (cuadro 11-2).** Los fármacos nuevos, además de una duración más corta de acción, tienen una frecuencia mucho menor de efectos secundarios, y de ellos los principales son el bloqueo ganglionar, la inhibición de respuestas vagales y la liberación de histamina.

El prototipo de los esteroides amoniacales, el pancuronio, prácticamente no induce liberación de histamina; a pesar de ello, bloquea los receptores muscarínicos y este antagonismo se manifiesta predominantemente en bloqueo vagal y taquicardia. La taquicardia queda eliminada con el uso de vecuronio y rocuronio, esteroides amoniacales más nuevos. Las benzilisoquinolinas al parecer no poseen acciones de inhibición ganglionar ni vagolíticas, pero tienen una leve propensión a causar liberación de histamina. El metabolismo poco común del atracurio, compuesto prototípico, y el mivacurio, un congénere, impone limitaciones especiales para el uso de estos compuestos. Por ejemplo, la desaparición del atracurio del cuerpo depende de la hidrólisis de la porción éster por acción de las esterasas plasmáticas y por la degradación espontánea o de Hofmann (separación del segmento *N*-alquilo en la benzilisoquinolina). Así pues, se dispone de dos vías de degradación, mismas que subsisten funcionalmente en casos de insuficiencia renal. El mivacurio es extraordinariamente sensible a la catálisis por parte de la colinesterasa u otras hidrolasas plasmáticas, lo cual explica la brevedad de su acción. No se han caracterizado con exactitud los efectos adversos del gantacurio, pero los efectos cardiovasculares adversos transitorios sugieren que se produce liberación histamínica con dosis tres veces mayores que la ED_{95}.

USOS

Relajación muscular. El uso principal de los fármacos de bloqueo neuromuscular en seres humanos es el de servir de complemento en la anestesia quirúrgica para lograr relajación de músculos estriados, particularmente de la pared abdominal, para facilitar las manipulaciones operatorias. Al no depender la miorrelajación de la profundidad de la anestesia general, bastará un nivel menos profundo de anestesia. De este modo, se lleva al mínimo el riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular y se acorta el tiempo de recuperación posanestésica. Los fármacos de bloqueo neuromuscular de duración breve a menudo se usan para facilitar la intubación endotraqueal y también se han usado para hacer expeditas la laringoscopía, la broncoscopía y la esofagoscopía, en combinación con un anestésico general. Los fármacos de bloqueo neuromuscular se administran por vía parenteral, casi siempre por la vía endovenosa.

Cuadro 11-2

Clasificación de fármacos de bloqueo neuromuscular.

FÁRMACO	CLASE QUÍMICA	DURACIÓN Y TIPO	INICIO (min)[a]	DURACIÓN (min)[a]	MECANISMO DE ELIMINACIÓN
Succinilcolina	DCE	Ultrabreve; despolarizante	0.8-1.4	6-11	Hidrólisis por colinesterasas plasmáticas
D-Tubocurarina[b]	CBI	Larga; competitivo	6	80	Eliminación renal y hepática
Metocurina[b]	BIQ	Larga; competitivo	4	110	Eliminación renal
Atracurio	BIQ	Intermedia; competitivo	3	45	Eliminación de Hofmann; hidrólisis por esterasas
Cisatracurio	BIQ	Intermedia; competitivo	2-8	45-90	Eliminación de Hofmann y renal
Doxacurio[b]	BIQ	Larga; competitivo	4-8	120	Eliminación renal
Mivacurio	BIQ	Breve; competitivo	2-3	15-21	Hidrólisis por colinesterasas plasmáticas
Pancuronio	AS	Larga; competitivo	3-4	85-100	Eliminación renal y hepática
Pipecuronio[b]	AS	Larga; competitivo	3-6	30-90	Eliminación renal; metabolismo/eliminación hepáticos
Rocuronio	AS	Intermedia; competitivo	0.9-1.7	36-73	Eliminación hepática
Vecuronio	AS	Intermedia; competitivo	2-3	40-45	Eliminación hepática
Gantacurio[c]	MOCF	Ultrabreve; competitivo	1-2	5-10	Aducción de cisteína, hidrólisis del éster

AS, esteroide amoniacal; BIQ, benzilisoquinolina; CBI (alcaloide natural), benzilisoquinolina cíclica; DCE, éster dicolínico; MOCF, clorofumarato asimétrico mixto/onio.

[a] El momento de comienzo de acción y la duración clínica alcanzada por las dosis límites se señalan en el cuadro 11-3.

[b] En Estados Unidos ya no se distribuyen D-tubocurarina, doxacurio, metocurina y pipecuronio.

[c] El gantacurio está en fase de investigación.

Medición del bloqueo neuromuscular en seres humanos. La valoración del bloqueo neuromuscular por lo común se realiza por la estimulación del nervio cubital. Las respuestas se cuantifican por medio de potenciales compuestos de acción o por la tensión muscular generada en el músculo aductor del dedo pulgar. Las respuestas a estímulos repetitivos o tetánicos son de la mayor utilidad para valorar el bloqueo de la transmisión. Las velocidades del inicio y de la recuperación del bloqueo son más rápidas en los músculos de las vías respiratorias (maxilar inferior, laringe y diafragma) que en el dedo pulgar. Por esa razón se puede practicar intubación traqueal antes de que comience el bloqueo completo del aductor del pulgar, en tanto que la recuperación parcial de la función de dicho músculo permite contar con tiempo suficiente de recuperación de la respiración para la desintubación.

Formas de evitar traumatismos durante el electrochoque. El tratamiento electroconvulsivo (ECT; *electroconvulsive therapy*) de trastornos psiquiátricos a veces presenta complicaciones traumáticas para el paciente; las convulsiones inducidas pueden ocasionar luxaciones o fracturas. Ya que el componente muscular de la convulsión no es esencial para obtener beneficios con esta técnica, se utilizan fármacos de bloqueo neuromuscular, generalmente succinilcolina, y un barbitúrico de acción ultracorta, por lo común el metohexital o el tiopental.

Cuadro 11-3

Límites de dosis de fármacos de bloqueo neuromuscular.

FÁRMACO	DOSIS DE INICIO (mg/kg)	DOSIS DE SOSTÉN	
		INYECCIÓN INTERMITENTE (mg/kg)	GOTEO INTRAVENOSO CONTINUO (μg/kg/min)
Succinilcolina	0.5-1	0.04-0.07	N/A
D-tubocurarina[a]	0.6	0.25-0.5	2-3
Metocurina[a]	0.4	0.5-1	N/A
Atracurio	0.5	0.08-0.1	5-10
Cisatracurio	0.1-0.4	0.03	1-3
Mivacurio	0.15-0.25	0.1	9-10
Doxacurio[a]	0.03-0.06	0.005-0.01	N/A
Pancuronio	0.08-0.1	0.01-0.015	1
Rocuronio	0.6-1.2	0.1-0.2	10-12
Vecuronio	0.1	0.01-0.015	0.8-1
Gantacurio[a]	0.2-0.5	N/A	N/A

[a] *No se distribuye comercialmente en Estados Unidos.*

Control de espasmos y rigidez musculares. Las toxinas botulínicas y el dantroleno actúan a nivel periférico para aminorar la contracción muscular; varios otros fármacos actúan a nivel central para reducir el tono y los espasmos de los músculos estriados. La toxina A onabotulínica, la toxina A abobotulínica y la toxina B rimabotulínica, al inhibir la liberación de ACh, ocasionan parálisis flácida de músculo estriado y disminuyen la actividad de las sinapsis colinérgicas parasimpáticas y simpáticas. La inhibición dura de varias semanas a tres a cuatro meses y para que se recupere la función se necesita regeneración de los nervios.

La toxina botulínica, aprobada originalmente para tratar cuadros oftalmológicos como el estrabismo y el blefarospasmo y en casos de espasmos hemifaciales, también ha sido utilizada para combatir espasmos y distonías y los espasmos que surgen en el esfínter esofágico inferior y en grietas anales. El tratamiento con Bótox se ha vuelto un método estético muy difundido para personas que desean que su cara esté libre de arrugas. A semejanza de la flor de la juventud, la disminución de las arrugas es temporal y a diferencia de esa etapa de la vida, el efecto del Bótox se renueva cuando se repite su uso. En Estados Unidos la FDA ha distribuido una alerta de seguridad, en la cual advierte de la posibilidad de parálisis respiratoria por la difusión inesperada de la toxina desde el sitio de inyección (los usos se describen en el capítulo 65).

El dantroleno inhibe la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico del músculo estriado al limitar la capacidad del Ca^{2+} y la calmodulina para activar el RYR1. Ante la eficacia que tiene dicho fármaco para controlar un ataque agudo de hipertermia maligna (situación que se describe en el apartado de "Toxicología"), el dantroleno se ha utilizado experimentalmente para tratar la rigidez muscular y la hipertermia en el síndrome neuroléptico maligno (NMS; *neuroleptic malignant syndrome*). El dandroleno también se ha utilizado para tratar la espasticidad y la hiperreflexia. Por su acción periférica origina debilidad generalizada. Por esa razón, hay que reservar su uso para pacientes no ambulatorios con espasticidad severa. Con el uso ininterrumpido del dandroleno se han señalado efectos tóxicos en el hígado, que obligan a la práctica seriada de pruebas de función hepática.

Sinergias y antagonismos. Es útil la comparación de las interacciones de los fármacos de bloqueo neuromuscular competitivo y los despolarizantes (cuadro 11-4) y es un método satisfactorio para entender sus acciones medicamentosas. Además, muchos otros medicamentos afectan la transmisión en la unión neuromuscular y pueden influir en la selección y las dosis de los fármacos de bloqueo neuromuscular utilizados.

Los fármacos anti-ChE como neostigmina, piridostigmina y edrofonio conservan la ACh endógena y también actúan de manera directa en la unión neuromuscular; por esas razones se les ha utilizado en el tratamiento de sobredosis con fármacos bloqueadores competitivos. De forma semejante, al terminar algún proceso operatorio, muchos anestesiólogos utilizan neostigmina o edrofonio para revertir y acortar la duración del bloqueo neuromuscular competitivo. Se utiliza en forma simultánea un antagonista muscarínico (atropina o glicopirrolato) para impedir la estimulación de los

Cuadro 11-4

Comparación de los bloqueadores de tipo competitivo (D-tubocurarina) y despolarizante (decametonio).

	D-TUBOCURARINA	DECAMETONIO
Efecto de D-tubocurarina administrada previamente.	Aditivo	Antagonista
Efecto del decametonio administrado previamente.	Ningún efecto o antagonista	Moderada taquifilaxia, pero puede ser aditiva
Efectos de fármacos anti ACh en el bloqueo.	Reversión del bloqueo	No hay reversión
Efecto en la placa motora terminal.	Mayor umbral a la ACh; no hay despolarización	Despolarización parcial persistente
Efecto excitador inicial en músculo estriado.	Ninguno	Fasciculaciones transitorias
Carácter de la respuesta muscular a la estimulación tetánica indirecta durante el bloqueo *parcial*.	Contracción poco sostenida	Contracción sostenida

receptores muscarínicos y con ello evitar la bradicardia. Los anticolinesterásicos no revertirán la acción del bloqueo neuromuscular por mecanismos despolarizantes, y de hecho pueden intensificarlo.

Muchos anestésicos por inhalación generan un efecto estabilizador en la membrana posunión (postsináptica), y por ello potencian la actividad de fármacos de bloqueo competitivo. En consecuencia, cuando se utilizan los fármacos con esas características para miorrelajación como complemento de los anestésicos mencionados, habrá que disminuir sus dosis. El orden de potenciación de la anestesia es: desflurano > sevoflurano > isoflurano > halotano > anestesia con óxido nitroso-barbitúrico-opioide o propofol.

Los antibióticos aminoglucósidos ocasionan bloqueo neuromuscular al inhibir la liberación de ACh de la terminación preganglionar (por competencia con Ca^{2+}) y en menor magnitud por bloqueo no competitivo del receptor. El bloqueo es antagonizado por sales de Ca^{2+}, pero sólo en forma inconstante por el uso de anti ACh (capítulo 54). Las tetraciclinas también pueden producir bloqueo neuromuscular, posiblemente por quelación del Ca^{2+}. Otros antibióticos que poseen acción de bloqueo neuromuscular por medio de acciones presinápticas y postsinápticas son polimixina B, colistina, clindamicina y lincomicina. Los inhibidores de conductos de Ca^{2+} intensifican los bloqueos neuromusculares producidos por los antagonistas competitivos y los despolarizantes. Cuando se administran fármacos de bloqueo neuromuscular a sujetos que reciben tales fármacos, habrá que hacer ajustes en las dosis. Los fármacos diversos que pueden tener interacciones importantes con otros bloqueadores neuromusculares por mecanismos competitivos o despolarizantes incluyen: trimetofan, litio, analgésicos opioides, procaína, lidocaína, quinidina, fenelzina, carbamazepina, difenilhidantoinato, propranolol, dantroleno, azatioprina, tamoxifeno, sales de magnesio, corticoesteroides, glucósidos digitálicos, cloroquina, catecolaminas y diuréticos.

TOXICOLOGÍA

Respuestas adversas importantes a los fármacos de bloqueo neuromuscular comprenden apnea prolongada, colapso cardiovascular, que son consecuencia de la liberación de histamina y en raras ocasiones, anafilaxia. Factores afines pueden incluir alteraciones en la temperatura corporal; desequilibrio de electrólitos, en particular de K^+; bajas concentraciones de butirilcolinesterasa plasmática, lo que origina la reducción en la velocidad de la destrucción de la succinilcolina; la presencia de miastenia grave latente o una enfermedad maligna como el carcinoma microcelular del pulmón con el síndrome miasténico de Eaton-Lambert; disminución de la corriente sanguínea a músculos estriados que retrasa la eliminación de los fármacos bloqueadores y menor eliminación de los miorrelajantes (cisatracurio, rocuronio, vecuronio) como consecuencia de disfunción hepática, o disminución de la función renal (pancuronio). Es indispensable tener gran cuidado cuando se administran fármacos bloqueadores neuromusculares a sujetos deshidratados o en muy grave estado. Los fármacos despolarizantes originan liberación rápida de K^+ de sitios intracelulares y esto puede constituir un factor para la génesis de apnea prolongada en individuos que reciben dichos fármacos durante un lapso de desequilibrio de electrólitos. Una complicación potencialmente letal del uso de succinilcolina es la hiperpotasemia inducida por este fármaco.

HIPERTERMIA MALIGNA. La hipertermia maligna es un trastorno que puede causar la muerte, provocado por la administración de algunos anestésicos y fármacos antagonistas neuromusculares. El cuadro clínico comprende contractura, rigidez y generación de calor por músculo estriado que origina hipertermia severa (incrementos de 1 °C/5 min); aceleración del metabolismo del músculo, acidosis metabólica y taquicardia. El fenómeno desencadenante es

la liberación no controlada de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico del músculo estriado. Se ha comunicado que los anestésicos halogenados (como halotano, isoflurano y sevoflurano) y la succinilcolina sola, desencadenan la respuesta, la mayoría de los incidentes se presentan por la combinación de algún bloqueador despolarizante y un anestésico. La susceptibilidad a la hipertermia maligna, un rasgo dominante autosómico, acompaña a algunas miopatías congénitas como la llamada *miopatía de cuerpo central*. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se detectan signos clínicos en ausencia de una intervención anestésica.

El tratamiento comprende la administración intravenosa de dantroleno, que bloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico del músculo estriado (*consúltese* "Control de espasmos y rigidez musculares", en párrafos anteriores de este capítulo). Como complementos del tratamiento en la hipertermia maligna están el enfriamiento rápido, la inhalación de oxígeno puro (100%) y el control de la acidosis.

PARÁLISIS RESPIRATORIA. El tratamiento de la parálisis respiratoria que surge por alguna reacción adversa o sobredosis de un agente de bloqueo neuromuscular, debe incluir la respiración artificial con presión positiva a base de oxígeno y conservar el libre tránsito de vías respiratorias hasta que se tenga la seguridad de que se logró la respiración normal. En el caso de los fármacos con bloqueo competitivo, lo anterior se puede acelerar con la administración de metilsulfato de neostigmina (0.5 a 2 mg por vía IV) o de edrofonio (10 mg por vía IV, que se repite, según se necesite, hasta llegar a un total de 40 mg).

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN CONTRA OTROS EFECTOS TÓXICOS. La neostigmina antagoniza eficazmente sólo la acción de bloqueo de músculo estriado generado por fármacos de bloqueo competitivo y puede agravar algunas reacciones adversas como hipotensión o inducir broncoespasmo. En esas circunstancias, se pueden administrar aminas simpaticomiméticas para conservar la tensión arterial. Se utilizan atropina o glicopirrolato para antagonizar la estimulación muscarínica. Los antihistamínicos son definitivamente beneficiosos para antagonizar las respuestas que aparecen después de la liberación de histamina, en particular cuando se administran antes del fármaco de bloqueo neuromuscular.

REVERSIÓN DE LOS EFECTOS POR MEDIO DE QUELANTES. Un fármaco quelante específico contra el rocuronio y el vecuronio es el sugammadex, que es una γ-ciclodextrina modificada. El sugammadex, en dosis > 2 mg/kg es capaz de revertir en término de tres minutos el bloqueo neuromuscular por rocuronio. En pacientes con función renal deficiente, la eliminación del sugammadex disminuye extraordinariamente y es mejor no usarlo. El producto en cuestión ha sido aprobado por empleo en seres humanos en Europa, pero aún no en Estados Unidos. Entre sus reacciones adversas están disgeusia y, en raras ocasiones, hipersensibilidad.

NEUROTRANSMISIÓN GANGLIONAR

La transmisión neurovegetativa en ganglios del sistema autónomo comprende la liberación de ACh y la despolarización rápida de las membranas postsinápticas, por medio de activación de los receptores nicotínicos neuronales (N_n) por la ACh. Los registros intracelulares provenientes de neuronas posganglionares indican que es posible provocar, por estimulación del nervio preganglionar (figura 11-4), cuando menos cuatro cambios diferentes en el potencial de membrana postsináptico:

- Un potencial postsináptico excitador inicial (EPSP; *initial excitatory postsynaptic potencial*) por medio de receptores nicotínicos, que puede ocasionar un potencial de acción.
- Un potencial postsináptico inhibidor (IPSP; *inhibitory postsynaptic potential*) mediado por receptores muscarínicos M_2.
- Un EPSP secundario lento mediado por receptores muscarínicos M_1.
- Un EPSP lento tardío mediado por muy diversos péptidos.

En los ganglios se detectan múltiples subunidades del receptor nicotínico (como α3, α5, α7, β2 y β4) y las más abundantes son α3 y β2. Los receptores nicotínicos acetilcolínicos ganglionares son sensibles a los clásicos fármacos antagónicos (de bloqueo) como el hexametonio y el trimetafán.

Se genera un potencial de acción en la neurona posganglionar cuando el EPSP inicial alcanza una amplitud crítica. A diferencia de lo que ocurre en la unión neuromuscular, no existen en los ganglios placas terminales discretas con localización focal de receptores, sino más bien las dendritas y los cuerpos neuronales contienen a los receptores. Las características de los conductos del receptor nicotínico de los ganglios y la unión neuromuscular son muy semejantes.

Los fenómenos que siguen después de la despolarización inicial (IPSP; EPSP lenta; EPSP lenta tardía) no son sensibles al hexametonio y a otros antagonistas de receptores nicotínicos (N_n). Los datos electrofisiológicos y neuroquímicos sugieren que las catecolaminas participan en la generación de los IPSP. La dopamina y la norepinefrina causan hiperpolarización de ganglios; sin embargo, algunos IPSP ganglionares son mediados por receptores muscarínicos M_2. El EPSP lento es generado por la activación acetilcolínica de los receptores muscarínicos M_1 (acoplados a G_q), y es bloqueado por atropina y antagonistas selectivos de M_1 (capítulo 9).

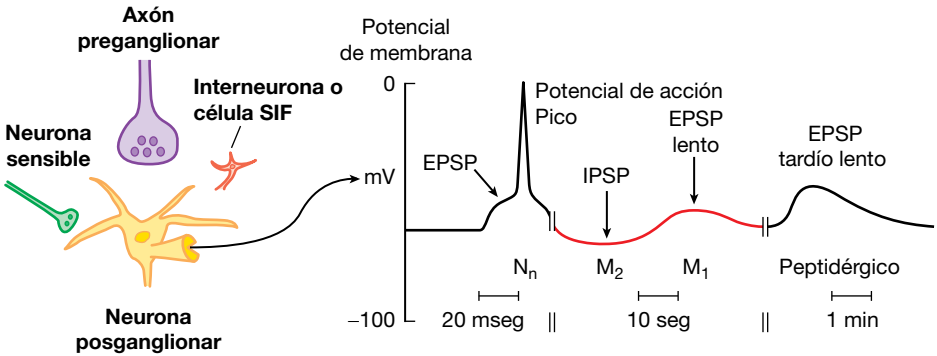


Figura 11-4 *Potenciales postsinápticos registrados del cuerpo neuronal de un nervio posganglionar autonómico después de la estimulación de la fibra nerviosa preganglionar.* El nervio preganglionar libera ACh sobre las células posganglionares. El EPSP inicial es consecuencia de la corriente hacia adelante de Na^+ (y tal vez una corriente de Ca^{2+}), a través del conducto del receptor nicotínico. Si el EPSP tiene magnitud suficiente, activará un pico de potencial de acción, seguido de un IPSP lento, un EPSP lento y un EPSP tardío lento. El IPSP y el EPSP lentos no se observan en todos los ganglios. Según se piensa, los fenómenos eléctricos después del EPSP inicial modulan la probabilidad de que un EPSP ulterior alcance el umbral para inducir un pico. Otras interneuronas como las que contienen catecolamina y las células pequeñas con fluorescencia intensa (SIF) y terminaciones axónicas de neuronas aferentes sensibles también liberan transmisores y ellos pueden influir en los potenciales lentos de la neurona posganglionar. En las dendritas y el cuerpo de la neurona posganglionar y las interneuronas se identifican receptores colinérgicos, peptidérgicos, adrenérgicos y de aminoácidos. La fibra preganglionar libera ACh y péptidos; las interneuronas almacenan y liberan catecolaminas, aminoácidos y péptidos; las terminaciones nerviosas aferentes sensibles liberan péptidos. El EPSP inicial es mediado por los receptores nicotínicos (N_n), el IPSP y el EPSP lento lo hacen a través de los receptores muscarínicos M_2 y M_1 y el EPSP lento tardío lo hace por medio de varios receptores peptidérgicos.

Los fenómenos sinápticos secundarios modulan al EPSP inicial. En los ganglios se han identificado por inmunofluorescencia diversos péptidos que incluyen la hormona liberadora de gonadotropina, sustancia P, angiotensina, el péptido relacionado con el gen de calcitonina, el polipéptido intestinal vasoactivo, el neuropéptido Y y las encefalinas. Al parecer están localizados en corpúsculos celulares particulares, en fibras nerviosas o en células SIF, son liberados con la estimulación nerviosa y se supone que median el EPSP lento tardío. Otras sustancias neurotransmisoras (como 5HT y GABA) pueden modificar la transmisión ganglionar.

FÁRMACOS ESTIMULANTES GANGLIONARES

Los fármacos que estimulan receptores colinérgicos en ganglios neurovegetativos (autonómicos) han sido esenciales para analizar el mecanismo de la función ganglionar; sin embargo, tales agonistas neurovegetativos tienen muy escaso uso terapéutico. Se les ha agrupado en dos categorías. La primera comprende medicamentos con especificidad nicotínica que incluyen la nicotina, la lobelina, el tetrametilamonio (TEA; *tetramethylammonium*) y el dimetilfenil piperazinio (DMPP; *dimethylphenylpiperazinium*). Los efectos excitadores de la nicotina en los ganglios comienzan rápidamente, son bloqueados por antagonistas ganglionares del receptor nicotínico y simulan el EPSP inicial. La segunda categoría abarca los agonistas del receptor muscarínico como la muscarina, el McN-A-343 y la metacolina (capítulo 9); sus efectos excitadores en los ganglios aparecen con retraso, son bloqueados por medicamentos atropiniformes y se asemejan al EPSP lento.

NICOTINA

La nicotina posee notable importancia en medicina por sus efectos tóxicos, su presencia en el tabaco y la propensión a que sus usuarios muestren dependencia a ella. En el capítulo 24 se exponen los efectos de la nicotina a largo plazo y las consecuencias adversas del consumo del tabaco por largo tiempo.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. Además de las acciones de la nicotina en diversos sitios neuroefectores y quimiosensibles, el alcaloide puede tanto estimular como desensibilizar a los receptores. La respuesta final de cualquier sistema en particular representa la suma de los efectos estimulantes e inhibidores de la nicotina. La nicotina puede acelerar la frecuencia cardiaca al excitar los ganglios simpáticos o al paralizar los ganglios cardiacos parasimpáticos y también origina bradicardia por parálisis de los ganglios simpá-

ticos o por estimulación de los ganglios parasimpáticos del corazón. Los efectos de la nicotina en los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico y en regiones del SNC también influyen en la frecuencia cardiaca, como pueden influir los reflejos barorreceptores compensadores que son consecuencia de cambios en la tensión arterial causados por la nicotina. Por último, la nicotina induce descarga de epinefrina desde la médula suprarrenal, lo cual acelera la frecuencia cardiaca y aumenta la tensión arterial.

Sistema nervioso periférico. La principal acción de la nicotina en todos los ganglios neurovegetativos o autonómicos consiste en una estimulación transitoria inicial, seguida de una depresión persistente. Dosis pequeñas de nicotina estimulan directamente a las células ganglionares y pueden facilitar la transmisión del impulso nervioso. Con el uso de dosis mayores, después de la estimulación inicial hay bloqueo de la transmisión. Mientras que la estimulación de las células ganglionares coincide con su despolarización, la depresión de la transmisión por dosis adecuadas de nicotina se presenta tanto durante la despolarización como cuando ésta ha bajado. La nicotina también ejerce una acción bipolar en la médula suprarrenal: dosis pequeñas inducen la descarga de catecolaminas y dosis mayores impiden su liberación en respuesta a la estimulación del nervio esplácnico (visceral).

Los efectos de dosis elevadas de nicotina en la unión neuromuscular son semejantes a los que ejerce en los ganglios. Sin embargo, la fase estimulante es oscurecida en gran medida por la parálisis que aparece con rapidez. En esta última fase, la nicotina también ocasiona bloqueo neuromuscular por la desensibilización del receptor.

La nicotina, a semejanza de la ACh, estimula diversos receptores sensibles. Entre ellos se incluyen los mecanorreceptores que reaccionan a la distensión o a la presión en la piel, el mesenterio, la lengua, los pulmones o el estómago; quimiorreceptores del cuerpo carotídeo, receptores térmicos de la piel y la lengua y receptores del dolor. La administración previa de hexametonio impide la estimulación nicotínica de los receptores sensibles, pero ejerce escaso efecto, si es que lo ejerce, en la activación de los receptores sensibles por estímulos fisiológicos.

SNC. La nicotina estimula extraordinariamente el SNC. Dosis pequeñas originan analgesia débil; en el caso de dosis mayores se manifiestan temblores que conducen a convulsiones si las dosis son tóxicas. La excitación de la respiración es una acción notable de la nicotina: dosis elevadas actúan de manera directa en el bulbo raquídeo, en tanto que cantidades menores intensifican la respiración por vía refleja al excitar los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Después de la estimulación del SNC, con dosis elevadas se causa depresión y la muerte se produce por insuficiencia respiratoria causada tanto por parálisis central como por bloqueo periférico del diafragma y músculos intercostales que facilitan la respiración.

La nicotina induce vómito por mecanismos centrales y periféricos. Los sitios primarios de acción de la nicotina en el SNC son presinápticos, lo cual hace que se liberen otros transmisores. Los efectos estimulantes y de satisfacción placentera de la nicotina al parecer son consecuencia de la liberación de aminoácidos excitadores, de dopamina y de otras aminas biógenas de diversos centros del SNC. La liberación de aminoácidos excitadores puede explicar gran parte de la acción estimulante de la nicotina. La exposición a la nicotina por largo tiempo en varios sistemas y órganos causa un marcado incremento en la densidad o el número de los receptores nicotínicos y ello posiblemente contribuya a la aparición de tolerancia y dependencia.

Aparato cardiovascular. En términos generales, las respuestas cardiovasculares a la nicotina dependen de la estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal, junto con la descarga de catecolaminas desde terminaciones nerviosas simpáticas. Un factor que contribuye a las respuestas simpaticomiméticas a la nicotina es la activación de los quimiorreceptores en los cuerpos aórtico y en el glomus carotideo, que por mecanismos reflejos originan vasoconstricción, taquicardia e hipertensión arterial.

Tubo digestivo. La activación combinada de los ganglios parasimpáticos y las terminaciones nerviosas colinérgicas por la nicotina, hacen que se intensifiquen el tono y la actividad motora del intestino. Después de la absorción sistémica de la nicotina en una persona que no estuvo expuesta previamente a ella, se observan náuseas, vómitos y a veces diarrea.

Glándulas exócrinas. Inicialmente la nicotina estimula las secreciones salivales y bronquiales y después las inhibe.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. La nicotina se absorbe fácilmente desde las vías respiratorias, las membranas de la cavidad bucal (vestibular) y la piel. Se sabe de casos de intoxicación grave después de absorción percutánea. La nicotina, por ser una sustancia alcalina relativamente potente, tiene escasa absorción en el estómago; la absorción intestinal es mucho más eficiente. La nicotina en el tabaco masticado, al absorberse más lentamente que la inhalada, tiene un efecto más duradero. Un cigarrillo promedio tiene de 6 a 11 mg de nicotina y distribuye de 1 a 3 mg del alcaloide a nivel sistémico (todo el organismo) del fumador; la biodisponibilidad puede aumentar incluso tres veces con la intensidad de las bocanadas (inhalación) y la técnica del fumador.

Se sabe que aproximadamente de 80 a 90% de la nicotina es alterada en el cuerpo, principalmente en el hígado, pero también en los riñones y pulmones y el principal metabolito es la cotinina. La $t_{1/2}$ de la nicotina después de inhalación

o de administración parenteral es de unas dos horas. La nicotina y sus metabolitos son eliminados rápidamente por los riñones. La rapidez de la excreción urinaria de la nicotina disminuye cuando la orina es alcalina. La nicotina también se excreta en la leche de mujeres que fuman y que se encuentran en fase de lactancia; la leche de fumadoras inveteradas puede contener 0.5 mg/litro.

NICOTINISMO AGUDO. El nicotinismo puede acaecer por la ingestión accidental de algunos insecticidas nebulizados que contienen nicotina o en niños que ingieren productos de tabaco. La dosis letal inmediata de la nicotina en el adulto probablemente se acerca a 60 mg. El tabaco fumado suele contener 1 a 2% de nicotina. Al parecer se retrasa la absorción de la nicotina por el estómago si la exposición al tabaco es bucal, porque se vuelve lento el vaciamiento estomacal y por ello el vómito causado por el efecto central de la fracción que se absorbe inicialmente puede eliminar gran parte del tabaco que permaneció en el tubo digestivo.

Los síntomas del nicotinismo agudo y grave surgen rápidamente; incluyen náuseas, sialorrea, dolor abdominal, vómito, diarrea, sudor frío, cefalea, mareo, perturbaciones de la visión y la audición, confusión crítica y debilidad extraordinaria. Después aparecen lipotimia y postración. Hay hipotensión arterial, la respiración es difícil, el pulso es débil, rápido e irregular y el colapso puede ser seguido de convulsiones terminales. El sujeto puede morir en término de minutos por insuficiencia respiratoria.

Tratamiento. Las medidas pueden incluir la inducción del vómito o se realizará lavado gástrico. Deben evitarse las soluciones alcalinas. Una suspensión de carbón vegetal activado se introduce en el estómago mediante una sonda y se le deja en él. Pueden necesitarse asistencia respiratoria y tratamiento del choque.

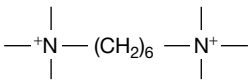
ABSTINENCIA DEL TABACO. Los objetivos de la farmacoterapia para dejar de fumar son disminuir la compulsión para recibir nicotina y la inhibición de los efectos de refuerzo de dicho alcaloide. Se han utilizado innumerables estrategias y regímenes medicamentosos que incluyen la sustitución de la nicotina, el uso de bupropion (capítulo 15) y agonistas del receptor nicotínico/acetilcolínico (capítulos 15 y 24).

En fecha reciente se introdujo la vareniclina (Chantix) como una ayuda en el abandono del tabaquismo. El fármaco interactúa con receptores nicotínicos/acetilcolínicos. En sistemas modelo la vareniclina es un agonista parcial de los receptores $\alpha_4\beta_2$ y agonista total del subtipo α_7, con actividad débil hacia los receptores que contienen $\alpha_3\beta_2$-α_6. Es un producto clínicamente eficaz, pero no es benigno: en Estados Unidos la FDA ha distribuido una señal precautoria en cuanto a cambios del ánimo y conductuales, por su uso.

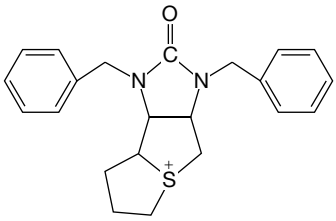
La propia nicotina se puede obtener en varias dosis para lograr la abstinencia del tabaco. La nicotina se distribuye sin receta en forma de un chicle o trocisco (Nicotine, Polacrilex; Nicorette; Commit; Thrive, y otros nombres); parche transdérmico (Nicoderm, Habitrol y otros más); de nebulizador nasal (Nicotrol) o un vaporizador para inhalar (Nicotrol). La eficacia de las presentaciones mencionadas para lograr la abstinencia mejoran cuando hay orientación y tratamiento motivacional.

FÁRMACOS DE BLOQUEO GANGLIONAR

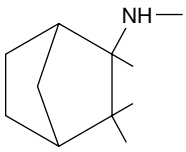
Se conocen dos categorías de fármacos que antagonizan o bloquean los receptores nicotínicos neurovegetativos. La nicotina, el prototipo del primer grupo, estimula inicialmente los ganglios con una acción acetilcoliniforme para bloquearlos después al causar despolarización persistente. Los compuestos de la segunda categoría (como *trimetafán* y *hexametonio*) dañan la transmisión. El trimetafán actúa al establecer competencia con la ACh, situación análoga al mecanismo de acción del curare en la unión neuromuscular. El hexametonio al parecer bloquea el conducto después de que se abre, esta acción acorta la duración del flujo de corriente, porque el conducto abierto termina por ocluirse o cerrarse. Por ello, el EPSP inicial es bloqueado y queda inhibida la transmisión ganglionar. Los productos químicos que bloquean los ganglios neurovegetativos (autonómicos) sin originar estimulación, son:



HEXAMETONIO (C6)



TRIMETAFAN



MECAMILAMINA

Los fármacos para bloqueo ganglionar fueron los primeros tratamientos eficaces para tratar la hipertensión. Sin embargo, ante la participación de la transmisión ganglionar en la neurotransmisión simpática y parasimpática, la acción antihipertensora de los fármacos de bloqueo ganglionar se acompañaba de innumerables efectos adversos. En la actualidad se permite la fabricación de la mecamilamina, como un fármaco huérfano, para tratar el síndrome Gilles de la Tourette.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Prácticamente todas las alteraciones fisiológicas que se observan después de administrar fármacos de bloqueo ganglionar cabe anticiparlas con precisión razonable si se revisan con cuidado los datos de la figura 8-1 y del cuadro 8-1 y si se conoce el sitio del sistema nervioso autónomo que ejerce el control dominante de diversos órganos (cuadro 11-5). Por ejemplo, el bloqueo de ganglios simpáticos interrumpe el control adrenérgico de las arteriolas y origina vasodilatación, mejora la corriente sanguínea periférica en algunos lechos vasculares y causa hipotensión arterial.

El bloqueo ganglionar generalizado también puede originar atonía vesical y del tubo digestivo, ciclopejía, xerostomía, disminución de la sudoración y al abolir las vías reflejas circulatorias, hipotensión postural. Los cambios mencionados constituyen las manifestaciones por lo común adversas del bloqueo ganglionar, que limitan notablemente la eficacia terapéutica de los fármacos que tienen tal propiedad.

Aparato cardiovascular. El tono simpático existente es un factor decisivo para conocer el grado de disminución de la tensión arterial por medio del bloqueo ganglionar, por ello la tensión arterial puede disminuir en forma mínima en sujetos normotensos en decúbito, pero puede disminuir en grado notable en sujetos en posición sedente o de pie. La hipotensión postural limita el empleo de los antagonistas ganglionares en pacientes ambulatorios.

Los cambios en la frecuencia cardiaca después del bloqueo ganglionar dependen en gran medida del tono vagal existente. En los seres humanos, la taquicardia leve suele acompañar a hipotensión, signo que denota bloqueo ganglionar bastante completo. Sin embargo, puede haber disminución si desde el comienzo la frecuencia cardiaca era acelerada.

En individuos con función cardiaca normal, la potencia cardiaca a menudo disminuye por acción de fármacos de bloqueo ganglionar, como consecuencia de la disminución del retorno venoso que resulta de la dilatación venosa y la acumulación de sangre en zonas periféricas. En pacientes con insuficiencia cardiaca, el bloqueo ganglionar suele ocasionar el aumento de la potencia del corazón debido a la disminución de la resistencia periférica. En sujetos hipertensos disminuyen la potencia cardiaca, el volumen sistólico y el trabajo ventricular izquierdo. Si bien la resistencia vascular sistémica total decrece en individuos que reciben fármacos de bloqueo ganglionar, los cambios en

Cuadro 11-5

Predominio usual del tono simpático o parasimpático en diversos sitios efectores y consecuencias del bloqueo ganglionar autonómico.

SITIO	TONO PREDOMINANTE	EFECTO DEL BLOQUEO GANGLIONAR
Arteriola	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; incremento de la corriente sanguínea periférica; hipotensión
Venas	Simpático (adrenérgico)	Dilatación; acumulación de sangre en zonas periféricas; disminución del retorno venoso y de la potencia cardiaca
Corazón	Parasimpático (colinérgico)	Taquicardia
Iris	Parasimpático (colinérgico)	Midriasis
Músculo ciliar	Parasimpático (colinérgico)	Ciclopejía-enfocamiento para la visión lejana
Tubo digestivo	Parasimpático (colinérgico)	Menor tono y motilidad; estreñimiento; disminución de las secreciones de estómago y páncreas
Vejiga	Parasimpático (colinérgico)	Retención urinaria
Glándulas salivales	Parasimpático (colinérgico)	Xerostomía
Glándulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anhidrosis
Vías genitales	Simpático y parasimpático	Menor estimulación

el flujo sanguíneo y la resistencia vascular de lechos vasculares individuales son variables. La disminución del flujo sanguíneo cerebral es pequeña, salvo que la tensión sistémica media disminuya por debajo de 50-60 mm Hg. El flujo sanguíneo a músculos estriados no se altera, pero disminuye la corriente sanguínea a vísceras y riñones.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. La absorción de compuestos de amonio cuaternario y sulfonio por las vías intestinales es incompleta e impredecible. Lo anterior se debe tanto a la escasa capacidad de estas sustancias ionizadas para penetrar las membranas celulares como a la depresión de los movimientos de propulsión del intestino delgado y el vaciamiento estomacal. La absorción de la mecamilamina es menos impredecible, pero la disminución de la actividad intestinal y el íleo paralítico constituyen un peligro. Después de la absorción, los bloqueadores de amonio cuaternario y de sulfonio se circunscriben más bien al espacio extracelular y se excretan casi sin cambio por los riñones. La mecamilamina se concentra en el hígado y los riñones y se excreta lentamente en su forma original.

RESPUESTAS ADVERSAS Y REACCIONES GRAVES. Entre las respuestas adversas poco intensas que se han observado están perturbaciones visuales, xerostomía, hiperemia conjuntival, dificultad para iniciar la micción, menor potencia sexual, sensación subjetiva de frío, estreñimiento moderado, diarrea ocasional, molestias abdominales, anorexia, pirosis, náuseas, eructos, así como disgeusia (sabor amargo de la boca) y los signos y síntomas del síncope causado por hipotensión postural. Entre las reacciones más graves están hipotensión profunda, estreñimiento, síncope, íleo paralítico, retención de orina y ciclopejía.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 12 Agonistas y antagonistas adrenérgicos

Catecolaminas y simpaticomiméticos

Las catecolaminas y simpaticomiméticos se clasifican como *simpaticomiméticos de acciones directa*, *indirecta* o *mixta* (figura 12-1).

Los fármacos simpaticomiméticos de acción directa tienen efecto en uno o más de los receptores adrenérgicos. Pueden mostrar selectividad considerable por subtipos de receptor específicos (p. ej., la fenilefrina por los α_1, la terbutalina por los β_2) o bien otros tienen una selectividad mínima o nula y actúan en varios tipos de receptores (p. ej., la epinefrina en los receptores α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3; la norepinefrina [NE, *norepinephrine*] en los receptores α_1, α_2 y β_1).

Los fármacos de acción indirecta aumentan la disponibilidad de la norepinefrina o la epinefrina (EPI) para estimular a los receptores adrenérgicos por varios mecanismos:

- Liberación o desplazamiento de la NE de las varicosidades nerviosas simpáticas.
- Inhibición del transporte de NE a las neuronas simpáticas (p. ej., cocaína), lo que incrementa el tiempo de permanencia del transmisor en el receptor.
- Antagonismo de las enzimas metabolizadoras, *monoaminooxidasa* (MAO) (p. ej., pargilina) o *catecol-O-metiltransferasa* (COMT) (p. ej., entacapona), lo que aumenta de manera efectiva el suministro del transmisor.

Los fármacos que inducen la liberación de NE de manera indirecta y activan además a los receptores en forma directa se conocen como *fármacos simpaticomiméticos de acción mixta* [p. ej., efedrina, dopamina (DA)].

Una característica de los fármacos simpaticomiméticos de acción directa es que sus respuestas no se reducen con la administración previa de *reserpina* o *guanetidina*, que agotan la NE de las neuronas simpáticas. Después del agotamiento del

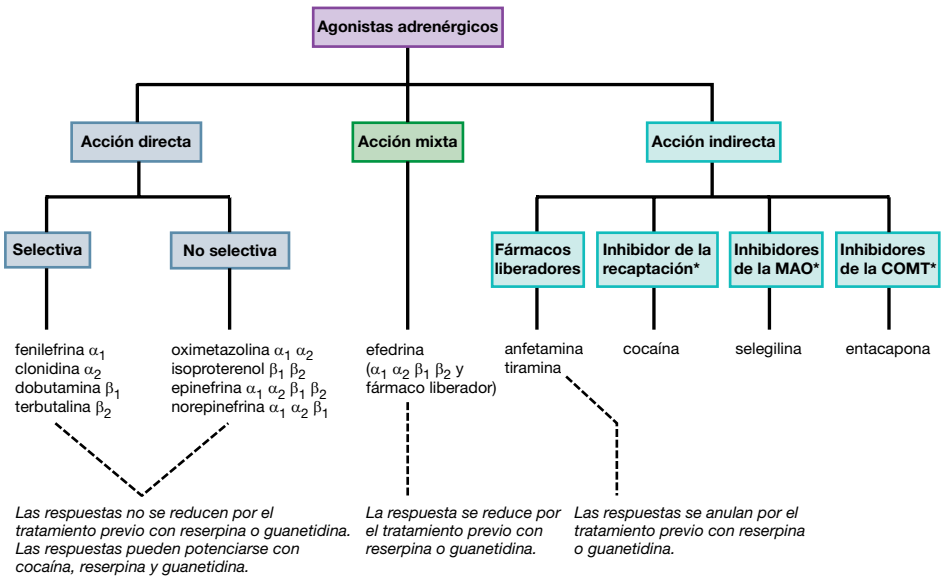


Figura 12-1 *Clasificación de los agonistas de los receptores adrenérgicos (aminas simpaticomiméticas) y fármacos con efectos similares a los simpaticomiméticos. En cada categoría se muestra un fármaco prototipo. (*No son en realidad fármacos simpáticos pero tienen efectos simpaticomiméticos.)*

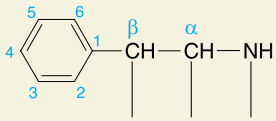
transmisor, los efectos de los fármacos simpaticomiméticos de acción directa pueden aumentar en realidad porque la pérdida del neurotransmisor induce cambios compensatorios que incrementan los receptores o intensifican la vía de señalización. En contraste, las respuestas de los compuestos simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., anfetamina, tiramina) se suprimen con la administración previa de reserpina o guanetidina. La característica cardinal de los fármacos simpaticomiméticos de acción mixta es la amortiguación de sus efectos con el suministro previo de reserpina o guanetidina, si bien no se anulan.

Puesto que las acciones de la NE son más pronunciadas en los receptores α y β_1 que en los β_2, muchos compuestos distintos de las catecolaminas que liberan NE poseen efectos mediados sobre todo por el receptor α y cardiacos. Sin embargo, ciertos compuestos no catecolamínicos con acciones directas e indirectas sobre los receptores adrenérgicos tienen actividad β_2 significativa y se usan en clínica por tales efectos. Por tanto, aunque la efedrina depende de la liberación de NE para algunos de sus efectos, alivia el broncoespasmo por su acción en los receptores β_2 del músculo liso bronquial, una acción que no se observa con la NE. Además, algunos compuestos distintos de las catecolaminas (p. ej., fenilefrina) actúan de manera principal y directa sobre las células blanco. En consecuencia, es imposible predecir con precisión los efectos de los fármacos no catecolamínicos sólo por su capacidad para inducir liberación de NE.

QUÍMICA Y RELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD DE LAS AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS. La feniletilamina β (cuadro 12-1) puede considerarse el compuesto originario de las aminas simpaticomiméticas y consiste en un anillo bencénico y una cadena lateral etilamina. La estructura permite hacer sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono α y β, y el grupo amino terminal para obtener diversos compuestos con actividad simpaticomimética. La *NE*, *epinefrina*, *DA*, *isoproterenol* y unos cuantos compuestos más tienen grupos hidroxilo sustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico. Dado que el *o*-dihidroxibenceno también se conoce como *catecol*, las aminas simpaticomiméticas con estas sustituciones hidroxilo en el anillo aromático se denominan *catecolaminas*.

Cuadro 12-1

Estructuras químicas y principales usos clínicos de algunos fármacos simpaticomiméticos.



					PRINCIPALES USOS CLÍNICOS							
					RECEPTOR α				RECEPTOR β			SNC
					A	N	P	V	B	C	U	
Feniletilamina		H	H	H								
Epinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH_3	A		P	V	B	C		
Norepinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P					
Dopamina	3-OH, 4-OH	H	H	H			P					
Dobutamina	3-OH, 4-OH	H	H	1						C		
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B	C		
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3		N	P					
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H			P					
Albuterol	3-CH_2OH, 4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Anfetamina		H	CH_3	H								+
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3								+
Efedrina		OH	CH_3	CH_3		N	P		B	C		

Actividad *α*
A = Reacciones alérgicas (incluye acción)
N = Descongestión nasal
P = Presora (puede incluir acción)
V = Otra vasoconstricción local

Actividad *β*
B = Broncodilatador
C = Cardiaca
U = Útero

SNC = Sistema nervioso central

Muchos fármacos simpaticomiméticos de acción directa influyen en los receptores α y β, pero el índice de actividad varía entre los compuestos en un espectro continuo, desde el predominio de la actividad α (fenilefrina) hasta el de la actividad β (isoproterenol) (cuadro 12-1).

Las catecolaminas tienen una acción corta y son inefectivas cuando se administran por vía oral, ya que se desactivan con rapidez en la mucosa intestinal y el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica (capítulo 8). Los compuestos sin uno o ambos sustituyentes hidroxilo no son sustrato de la COMT, lo cual incrementa su efectividad oral y duración de efecto.

BASES FISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS. Un factor importante en la respuesta de cualquier célula u órgano a las aminas simpaticomiméticas es la densidad y proporción de receptores adrenérgicos α y β. Por ejemplo, la NE tiene una capacidad relativamente baja para incrementar el flujo de aire en los bronquios, ya que la mayoría de los receptores del músculo liso bronquial es del subtipo β_2. En cambio, el isoproterenol y la epinefrina son broncodilatadores potentes. Los vasos sanguíneos cutáneos tienen expresión fisiológica casi exclusiva de receptores α; por tanto, la NE y la epinefrina constriñen tales vasos, mientras que el isoproterenol posee escaso efecto. El músculo liso de los vasos sanguíneos que irrigan a los músculos esqueléticos tiene receptores β_2 y α; la activación de los receptores β_2 causa vasodilatación y la de los receptores α vasoconstricción. En tales casos, la concentración umbral para la activación de los receptores β_2 mediante EPI es más baja respecto los receptores α, pero cuando se activan ambos tipos de receptores con concentraciones altas de epinefrina, predomina la respuesta de los receptores α. Las concentraciones fisiológicas de epinefrina producen sobre todo vasodilatación.

La respuesta final de un órgano blanco a las aminas simpaticomiméticas depende de los efectos directos de los compuestos y los ajustes homeostáticos reflejos del organismo. Muchas aminas simpaticomiméticas elevan la presión sanguínea arterial por estimulación de los receptores adrenérgicos α vasculares. Esta estimulación induce reflejos compensatorios mediados por el sistema barorreceptor carotídeo aórtico. Como resultado, el tono simpático disminuye y el vagal se intensifica; cada una de estas respuestas reduce la frecuencia cardiaca. Por el contrario, cuando un fármaco (p. ej., un agonista β_2) atenúa la presión sanguínea en los mecanorreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico, el reflejo barorreceptor se activa para restaurar la presión y disminuir la señal parasimpática (vagal) del sistema nervioso central (SNC) al corazón, lo que aumenta la estimulación simpática del corazón y los vasos.

CONCEPTO DE TRANSMISOR FALSO. Esta hipótesis es una explicación posible para algunos de los efectos de los inhibidores de la MAO. En condiciones normales, las feniletilaminas se sintetizan en el tubo digestivo por la acción de la *tirosina descarboxilasa* bacteriana. La *tiramina* formada de esta manera casi siempre se desamina por oxidación en el tubo digestivo y el hígado. Sin embargo, cuando se administra un inhibidor de la MAO, la tiramina se absorbe al sistema y se transporta a las terminaciones nerviosas simpáticas, donde de nuevo se impide su catabolismo por la inhibición de la MAO en ese sitio; la tiramina se β-hidroxila hasta *octopamina*, que se almacena en vesículas. Como consecuencia, la octopamina desplaza de manera gradual a la NE y la estimulación de las terminaciones nerviosas libera una cantidad relativamente pequeña de NE, junto con una fracción de octopamina. Ésta tiene escasa capacidad para activar a los receptores α y β. Por consiguiente, la administración prolongada de inhibidores de la MAO da lugar a una alteración funcional de la transmisión simpática.

A pesar de tal disfunción, es posible que los pacientes que recibieron inhibidores de la MAO experimenten crisis hipertensivas graves si ingieren queso, cerveza o vino tinto. Estos alimentos y otros relacionados que se producen por fermentación contienen gran cantidad de tiramina, así como otras feniletilaminas en menor cantidad. Cuando se inhibe la MAO del tubo digestivo y el hígado, la gran cantidad de tiramina ingerida se absorbe con rapidez y llega a la circulación sistémica en altas concentraciones. Esto puede derivar en la liberación masiva y súbita de NE, con la hipertensión consecuente que puede ser lo bastante grave para causar un infarto miocárdico o una apoplejía (capítulo 15).

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

EPINEFRINA

La epinefrina (EPI) es un potente estimulante de los receptores adrenérgicos α y β. Después de inyectar EPI se observan casi todas las respuestas incluidas en el cuadro 8-1 (aunque la sudación, piloerección y midriasis dependen del estado fisiológico del sujeto). Son en particular notables las acciones en el corazón y el músculo liso vascular y otros.

PRESIÓN ARTERIAL. La EPI es uno de los vasopresores más potentes conocidos. Una dosis farmacológica de EPI, administrada con rapidez *por vía intravenosa* eleva casi de inmediato la presión arterial hasta

un máximo proporcional a la dosis. El incremento de la presión sistólica es mayor que el de la diastólica, de tal manera que aumenta la presión del pulso. A medida que declina la respuesta, la presión media puede descender por debajo de la normal antes de volver a las cifras control.

Son tres los mecanismos que elevan la presión arterial:

- Estimulación directa del miocardio, que incrementa la fuerza de contracción ventricular (*acción inotrópica positiva*).
- Aumento de la frecuencia cardiaca (*acción cronotrópica positiva*).
- Vasoconstricción en muchos lechos vasculares (en especial en los *vasos precapilares de resistencia* de la piel, mucosas y riñones), aunada a una marcada constricción venosa.

La frecuencia del pulso, que al principio se acelera, puede desacelerarse de manera notable a medida que aumenta la presión arterial, debido al reflejo barorreceptor compensado. Dosis pequeñas de EPI (0.1 μg/kg) pueden disminuir la presión arterial; el efecto depresor de las dosis pequeñas y la respuesta bifásica a dosis más grandes se deben a la mayor sensibilidad de los receptores β_2 vasodilatadores respecto de los receptores constrictores α a la EPI.

La absorción de EPI después *inyección subcutánea* es lenta por la acción vasoconstrictora local; los efectos de dosis tan grandes como 0.5 a 1.5 mg pueden duplicarse mediante infusión intravenosa a un ritmo de 10 a 30 μg/min. Se observa un aumento moderado de la presión sistólica debido a un incremento de la fuerza de contracción y el gasto cardiacos (figura 12-2). Disminuye la resistencia periférica por una acción dominante de los receptores β_2 de los vasos del músculo esquelético, en los cuales el flujo sanguíneo aumenta; en consecuencia, desciende casi siempre la presión arterial. Debido a que la presión arterial media casi nunca aumenta demasiado, los reflejos barorreceptores compensadores no antagonizan de manera notable las acciones cardiacas directas. Aumentan la frecuencia y el gasto cardiacos, el volumen latido y el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo como resultado de la estimulación cardiaca directa y el incremento del retorno venoso al corazón, lo cual se refleja en una mayor presión de la aurícula derecha. En el cuadro 12-2 y la figura 12-2 se comparan los efectos de la infusión intravenosa de EPI, NE e isoproterenol.

EFECTOS VASCULARES. En la vasculatura, la EPI actúa sobre todo en las arteriolas más pequeñas y los esfínteres precapilares, aunque las venas y arterias grandes también responden al fármaco. Varios lechos vasculares reaccionan de manera diferente, lo que tiene como resultado una redistribución considerable del flujo sanguíneo. La EPI inyectada disminuye en grado notable el flujo sanguíneo cutáneo porque contrae los vasos precapilares y las vénulas pequeñas. La vasoconstricción cutánea explica la disminución marcada del flujo sanguíneo en manos y pies. Con dosis terapéuticas aumenta el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos, debido en parte a la vasodilatación potente mediada por los receptores β_2 que

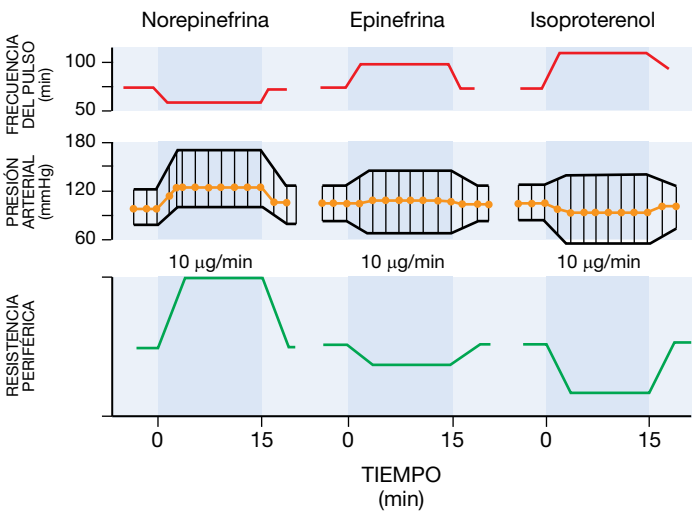


Figura 12-2 *Efectos de la infusión de NE, EPI e isoproterenol en el hombre.* (Modificada a partir de Allwood M.J., Cobbold A.F., Ginsberg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine. *Br Med Bull*, 1963;19:132-136. Con autorización de Oxford University Press.)

Cuadro 12-2

Comparación de los efectos de la infusión de epinefrina y norepinefrina en seres humanos.[a]

EFECTO	EPI	NE
Cardiaco		
Frecuencia cardiaca	+	–[b]
Volumen latido	++	++
Gasto cardiaco	+++	0,–
Arritmias	++++	++++
Flujo sanguíneo coronario	++	++
Presión arterial		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial media	+	++
Arterial diastólica	+,0,–	++
Pulmonar media	++	++
Circulación periférica		
Resistencia periférica total	–	++
Flujo sanguíneo cerebral	+	0,–
Flujo sanguíneo muscular	+++	0,–
Flujo sanguíneo cutáneo	–	–
Flujo sanguíneo renal	–	–
Flujo sanguíneo esplácnico	+++	0,+
Efectos metabólicos		
Consumo de oxígeno	++	0,+
Glucemia	+++	0,+
Ácido láctico en sangre	+++	0,+
Respuesta eosinopénica	+	0
Sistema nervioso central		
Respiración	+	+
Sensaciones subjetivas	+	+

EPI, epinefrina; NE, norepinefrina; +, aumento; 0, sin cambio; –, disminución; –[b], después de atropina.
[a] 0.1 a 0.4 µg/kg/min.
Fuente: de acuerdo con After Goldenberg M., Aranow H. Jr., Smith A.A., Faber M. Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. Arch Intern Med 1950;86;823-836.

sólo se equilibra de manera parcial con la acción vasoconstrictora en los receptores a que también están presentes en el lecho vascular.

El efecto de la EPI en la circulación cerebral se relaciona con la presión sanguínea sistémica. En dosis terapéuticas regulares, el compuesto tiene un efecto constrictor relativamente pequeño en las arteriolas cerebrales. En realidad, mecanismos autorreguladores tienden a limitar el incremento del flujo sanguíneo cerebral debido a la elevación de la presión arterial.

Las dosis de EPI que tienen escaso efecto sobre la presión arterial media incrementan de manera consistente la resistencia vascular renal y reducen el flujo sanguíneo del riñón hasta en 40%. Debido a que el índice de filtración glomerular sólo se afecta en escasa proporción y de manera variable, siempre aumenta la fracción de filtración. Disminuye la excreción de Na^+, K^+ y Cl^-; el volumen urinario puede aumentar, decrecer o mantenerse estable. No se modifican las capacidades máximas de reabsorción y excreción tubular. La secreción de renina aumenta como consecuencia de una acción directa de EPI sobre los receptores β_1 en el aparato yuxtaglomerular. También aumentan las presiones pulmonares arterial y venosa. Aunque ocurre vasoconstricción pulmonar directa, la redistribución sanguínea de la circulación sistémica a la pulmonar, secundaria a la constricción de la musculatura más potente de las grandes venas sistémicas, favorece una elevación de la presión pulmonar. Concentraciones muy altas de EPI pueden causar edema pulmonar precipitado por la elevada presión de filtración de los capilares pulmonares y tal vez por "escape" capilar.

La EPI o la estimulación simpática cardiaca incrementan el flujo sanguíneo coronario en condiciones fisiológicas. El aumento del flujo, que ocurre incluso con dosis que no elevan la presión arterial aórtica, es resultado de dos factores. El primero es la duración relativamente mayor de la diástole a frecuencias cardiacas más altas; ello se compensa, en parte, por la disminución del flujo sanguíneo durante la sístole debida a una contracción más forzada del miocardio circundante y un incremento de la compresión mecánica de los vasos coronarios. El aumento del flujo durante la diástole se incrementa de forma adicional si está elevada la presión arterial aórtica por la EPI; en consecuencia, puede aumentar el flujo coronario total. El segundo factor es un efecto metabólico dilatador que resulta del incremento de la fuerza de contracción y el consumo de O_2 por el miocardio debido a los efectos directos de la EPI en los miocitos cardiacos. Esta vasodilatación tiene la mediación parcial de la adenosina liberada de estos últimos, que tiende a contrarrestar el efecto vasoconstrictor directo de la EPI, efecto de la activación de los receptores α en los vasos coronarios.

EFECTOS CARDIACOS. La EPI es un potente estimulador cardiaco y actúa de manera directa en los receptores β_1 predominantes de los miocitos y las células del marcapasos, y los tejidos de conducción; los receptores β_2, β_3 y α también se encuentran en el corazón. Las respuestas directas a la EPI incluyen un aumento de la fuerza de contractilidad, incremento acelerado de la tensión isométrica, mayor tasa de relajación, disminución del tiempo hasta la tensión máxima; aumento de la excitabilidad, aceleración de la tasa de latido espontáneo e inducción de automaticidad en regiones especializadas del corazón. El aumento de la frecuencia cardiaca de la EPI se explica sobre todo por acortamiento de la sístole, por lo que la diástole no se acorta.

En condiciones normales, la EPI acorta el periodo refractario del nódulo auriculoventricular (AV) por efectos directos en el corazón, aunque las dosis de EPI que desaceleran el corazón a través de la descarga del reflejo vagal pueden tender de manera indirecta a prolongarlo. La EPI reduce el grado de bloqueo AV que resulta de enfermedades, fármacos o estimulación vagal. Es probable que la depresión del ritmo sinusal y la conducción AV por la descarga vagal juegue un papel en las arritmias ventriculares inducidas por EPI, ya que varios fármacos que antagonizan el efecto vagal confieren cierta protección. Las acciones de la EPI que incrementan la automaticidad cardiaca se contrarrestan de modo eficiente por antagonistas de receptores β como el propranolol. Sin embargo, los receptores α_1 están presentes en casi todas las áreas del corazón y su activación prolonga el periodo refractario y fortalece las contracciones del miocardio. Se han observado arritmias cardiacas en pacientes después de la administración intravenosa inadvertida de dosis subcutáneas regulares de EPI. Esta última y otras catecolaminas pueden causar la muerte de células miocárdicas, en particular después de infusiones intravenosas. La toxicidad aguda se acompaña de necrosis en banda por contracción y otras alteraciones anatomopatológicas; la estimulación simpática prolongada del corazón, como en la miocardiopatía congestiva, puede promover la apoptosis de los miocardiocitos.

EFECTOS EN MÚSCULOS LISOS. Los efectos de la EPI en el músculo liso de diferentes órganos y sistemas dependen de los tipos y densidades de los receptores adrenérgicos que expresa el músculo (cuadro 8-1). En general, la EPI relaja el músculo liso GI, por activación de los receptores α y β. Se reducen el tono intestinal y la frecuencia y amplitud de las contracciones espontáneas. Suele relajarse el estómago. En contraste, se contraen los esfínteres pilórico e ileocecal, pero estos efectos dependen del tono muscular preexistente; cuando ya es alto, la EPI causa relajación; si es bajo, contracción.

Las respuestas de la musculatura uterina a la EPI varían con la fase del ciclo sexual, el estado gestacional y la dosis. Durante el último mes del embarazo y en el parto, la EPI inhibe el tono y las contracciones uterinas (capítulo 66). La EPI relaja el músculo detrusor vesical por activación de los receptores β y contrae los músculos del trígono y el esfínter (por actividad agonista α). Ello puede originar dificultad para iniciar y mantener la micción y contribuir a la retención de orina en la vejiga. La activación de la contracción de músculo liso en la próstata promueve retención urinaria.

EFECTOS RESPIRATORIOS. La EPI es un broncodilatador potente, en especial cuando la musculatura bronquial está contraída debido a una enfermedad, como en el asma bronquial, o en respuesta a fármacos o varios autacoides.

Los efectos beneficiosos de la EPI en el asma también pueden deberse a la inhibición de la liberación inducida por antígeno de mediadores inflamatorios de las células cebadas y, en menor grado, a una disminución de las secreciones bronquiales y la congestión en la mucosa. La inhibición de la secreción de los mastocitos está mediada por receptores β_2, mientras que los efectos en la mucosa están mediados por receptores α. Sin embargo, los glucocorticoides tienen actividad antiinflamatoria mucho más profunda (capítulos 33 y 34).

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La EPI, que es un compuesto polar, penetra muy poco en el SNC y a dosis terapéuticas convencionales no es un estimulante potente de este sistema. Si bien la EPI puede causar inquietud, aprensión, cefalea y temblor, estos efectos pueden ser secundarios, en parte, a los de la EPI en el aparato cardiovascular, músculo esquelético y el metabolismo intermediario (es decir, el resultado de las manifestaciones somáticas de la ansiedad).

EFECTOS METABÓLICOS. La EPI incrementa las concentraciones sanguíneas de glucosa y lactato (capítulo 8). La secreción de insulina se inhibe a través de la interacción con los receptores α_2 y se acentúa por activación de los receptores β_2; el efecto predominante observado con la EPI es la inhibición. Aumenta la secreción de glucagón por activación de los receptores β de las células α de los islotes pancreáticos. La EPI también reduce la captación de glucosa por los tejidos periféricos; asimismo, estimula la glucogenólisis en la mayor parte de los tejidos mediante receptores β. La EPI aumenta las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres por estimulación de los receptores β en los adipocitos. La acción calorigénica de la EPI (aumento del metabolismo) se refleja en un incremento de 20 a 30% del consumo de O_2 luego de dosis comunes.

EFECTOS DIVERSOS. La EPI reduce el volumen plasmático circulante por pérdida del líquido sin proteína hacia el espacio extracelular, lo que eleva el hematócrito y la concentración plasmática de proteína. También aumenta el número de leucocitos polimorfonucleares circulantes, quizá por desmarginación de estas células mediada por el receptor β. Asimismo, acelera la coagulación sanguínea y favorece la fibrinólisis. Estimula la epífora y una secreción mucosa escasa de las glándulas salivales. Además, la EPI tiene un efecto directo en las fibras musculares blancas de sacudida rápida que prolonga su estado activo, lo que incrementa su tensión máxima.

La EPI favorece la disminución del K^+ plasmático, sobre todo por estimulación de la captación de K^+ en las células, en particular las de músculo esquelético, debido a la desactivación de los receptores β_2. Esto se acompaña de un decremento de la excreción renal de potasio.

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. La EPI no es eficaz después de la administración oral. La absorción en tejidos mucosos es relativamente lenta. Se absorbe con mayor rapidez por inyección intramuscular. Cuando se nebulizan e inhalan soluciones concentradas, las acciones del compuesto se restringen a las vías respiratorias; sin embargo, pueden ocurrir reacciones sistémicas, como arritmias, en particular si se utilizan grandes cantidades. La EPI se inactiva pronto, en especial en el hígado, en el que abundan COMT y MAO (figura 8-7 y cuadro 8-4).

La epinefrina (EPI) está disponible en diversas formulaciones para varias vías de administración, incluida la autoaplicación en caso de reacciones anafilácticas (EpiPen). La EPI es inestable en solución alcalina; cuando se expone a la luz o aire adopta un color rosado por oxidación a adrenocromo y a continuación se vuelve parda por la formación de polímeros. La inyección se encuentra en soluciones de 1 mg/ml (1:1 000), 0.1 mg/ml (1:10 000) y 0.5 mg/ml (1:2 000). La dosis subcutánea varía de 0.3 a 0.5 mg. Cuando es imprescindible un efecto inmediato y seguro se utiliza con cautela la vía intravenosa. Si se administra la solución por vía venosa debe diluirse de manera apropiada e inyectarse de modo muy lento.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES. La EPI puede causar inquietud, cefalea palpitante, temblor y palpitaciones; estos efectos remiten pronto con reposo, ambiente tranquilo, decúbito y tranquilización del enfermo. Las reacciones más graves comprenden hemorragia cerebral y arritmias cardiacas. El uso de grandes dosis o la inyección intravenosa rápida y accidental de EPI pueden provocar hemorragia cerebral por elevación súbita de la presión arterial. La EPI puede inducir angina en pacientes con coronariopatía; su uso está casi siempre contraindicado en quienes reciben antagonistas de los receptores β no selectivos, ya que las acciones sin oposición en los receptores α_1 vasculares pueden originar hipertensión grave y hemorragia cerebral.

USOS TERAPÉUTICOS. Una aplicación importante de la EPI es el alivio rápido de reacciones de hipersensibilidad a fármacos y otros alérgenos, incluida la anafilaxia. La EPI se utiliza para prolongar la acción de anestésicos locales, posiblemente por la disminución del flujo sanguíneo local (capítulo 20). Sus efectos cardiacos pueden emplearse para restablecer el ritmo en pacientes con paro cardiaco secundario a deferentes causas. Se utiliza como hemostático tópico en superficies con hemorragia, por ejemplo en la boca o en úlceras pépticas durante la endoscopia del estómago y el duodeno. La inhalación de EPI suele ser útil en el tratamiento del crup posintubación e infeccioso.

NOREPINEFRINA

La NE (levarterenol, *l*-norepinefrina) es un mediador químico principal liberado por los nervios simpáticos posganglionares de mamíferos (cuadro 12-1).

La NE constituye 10 a 20% del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal y hasta 97% en algunos feocromocitomas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. En el cuadro 12-2 se comparan las acciones farmacológicas de la NE y la EPI. Ambos fármacos son agonistas directos en las células efectoras; sus acciones difieren sobre todo en la proporción de su efectividad para estimular los receptores α y β_2. Su potencia es casi equivalente para estimular los receptores β_1. La NE es un agonista α potente, tiene relativamente escasa acción en los receptores β_2 y es un poco menos potente que la EPI en los receptores α de la mayoría de los órganos.

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. Al igual que la EPI, la NE no es eficaz cuando se administra por vía oral y se absorbe mal desde los sitios de inyección subcutánea. Se inactiva con rapidez en el cuerpo por captación y las acciones de la COMT y la MAO. Por lo general se encuentran cantidades pequeñas en la orina. La excreción puede aumentar demasiado en pacientes con feocromocitoma.

EFECTOS CARDIOVASCULARES. En respuesta a la infusión de NE (figura 12-2), se elevan las presiones sistólica y diastólica y, por lo general, la presión del pulso. El gasto cardiaco no cambia, o disminuye, y aumenta la resistencia periférica total. La actividad vagal refleja compensadora desacelera el corazón y supera la acción cardioaceleradora directa; aumenta el volumen latido. Asimismo, incrementa la resistencia vascular periférica en casi todos los lechos vasculares y reduce el flujo sanguíneo renal. La NE contrae los vasos mesentéricos y disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y hepático. Suele aumentar el flujo coronario, tal vez por dilatación coronaria inducida de manera indirecta, al igual que la EPI, y por la presión arterial elevada. Aunque es casi siempre un mal agonista β_2, puede incrementar el flujo sanguíneo coronario en forma directa y estimular a receptores β_2 en los vasos coronarios. Los pacientes con la variante de angina de Prinzmetal pueden ser muy sensibles a los efectos constrictores α de la NE.

EFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES. Los efectos indeseables de la NE son similares a los de la EPI, aunque de manera característica aumenta más la presión arterial con la NE. Es necesario tener cuidado para prevenir la necrosis y el esfacelo en el sitio de inyección intravenosa por extravasación del fármaco. El deterioro de la circulación en los sitios en que se inyecta la NE, con extravasación o sin ella, suele aliviarse al infiltrar el área con fentolamina, un antagonista de los receptores α. Es necesario medir con frecuencia la presión arterial durante la infusión y en particular en el ajuste del ritmo de infusión. Un peligro constante con el uso de NE es la disminución del flujo sanguíneo a órganos como los riñones e intestinos.

USOS TERAPÉUTICOS Y FUNCIÓN. La NE se usa como vasoconstrictor para elevar o mantener la presión sanguínea en ciertas alteraciones durante los cuidados intensivos (se describen más adelante).

DOPAMINA

La DA (cuadro 12-1) es el precursor metabólico inmediato de la NE y la EPI; es un neurotransmisor central particularmente importante en la regulación del movimiento (capítulos 14, 16 y 22) y posee propiedades farmacológicas intrínsecas importantes. En la periferia, la DA se sintetiza en células epiteliales del túbulo proximal y se piensa que tiene efectos diuréticos y natriuréticos locales. La DA es un sustrato para la MAO y la COMT y, en consecuencia, no es eficaz cuando se administra por vía oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efectos cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares de la DA tienen la mediación de varios tipos distintos cuya afinidad por la DA es variable (capítulo 13). A concentraciones bajas, la principal interacción de la DA ocurre con los receptores vasculares D_1, en especial en los lechos renal, mesentérico y coronario. Al activar la adenilato ciclasa y elevar las concentraciones de AMP cíclico (cAMP), la estimulación del receptor D_1 causa vasodilatación. La infusión de dosis bajas de dopamina aumenta la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la excreción de Na^+. La activación de los receptores D_1 en las células tubulares renales reduce el transporte de sodio por mecanismos dependientes e independientes de cAMP. Las acciones tubulares renales de la DA que provocan natriuresis pueden aumentar por el incremento del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular consecutivo a su administración. La elevación resultante de la presión hidrostática en los capilares peritubulares y la disminución de la presión oncótica pueden contribuir a la reducción de la reabsorción de sodio por las células tubulares proximales. En consecuencia, la DA tiene efectos apropiados desde el punto de vista farmacológico en el tratamiento de estados de gasto cardiaco bajo que se acompañan de alteraciones de la función renal, como la insuficiencia cardiaca congestiva grave.

A concentraciones más altas, la DA actúa en receptores adrenérgicos β_1 para producir un efecto inotrópico positivo. La DA también libera NE de las terminales nerviosas, lo que contribuye a sus efectos en el corazón. La taquicardia es menor durante la infusión de DA respecto del isoproterenol. Por lo regular, la DA incrementa las presiones arterial

sistólica y del pulso y no tiene efecto en la presión arterial diastólica o la incrementa en escasa medida. Cuando se administran dosis bajas o intermedias de DA no se modifica la resistencia periférica total. A concentraciones elevadas, la DA activa receptores vasculares α_1 y ello da lugar a una vasoconstricción más general.

PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES. Antes de administrar dopamina a los pacientes en estado de choque, debe corregirse la hipovolemia mediante transfusión de sangre entera, plasma u otro líquido adecuado. Los efectos secundarios causados por sobredosis casi siempre son atribuibles a la actividad simpaticomimética excesiva (aunque esto también puede ser la respuesta al estado de choque agravado). Durante la infusión de dopamina puede haber náusea, vómito, taquicardia, dolor anginoso, arritmias, cefalea, hipertensión y vasoconstricción periférica. La extravasación de grandes cantidades de dopamina durante la infusión puede ocasionar necrosis isquémica y desprendimiento de tejido. Existen casos raros de gangrena en los dedos de manos o pies luego de la infusión prolongada del fármaco. La dopamina debe evitarse si el paciente recibió un inhibidor de la MAO. También es necesario ajustar con cuidado la dosis en pacientes que consumen antidepresivos tricíclicos.

USOS TERAPÉUTICOS. La dopamina se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia congestiva grave, en particular en individuos con oliguria y resistencia vascular periférica baja o normal. Este fármaco también mejora los parámetros fisiológicos en el tratamiento del estado de choque cardiógeno o séptico. Si bien la DA puede mejorar de inmediato las funciones renal y cardiaca en pacientes muy graves con afección cardiaca crónica o insuficiencia renal, hay poca evidencia que apoye un beneficio a largo plazo en el resultado clínico final.

El clorhidrato de dopamina sólo se utiliza por vía intravenosa, de modo inicial a una tasa de 2 a 5 μg/kg/min, que se incrementa de manera gradual de 20 a 50 μg/kg/min si es necesario. Durante la infusión es necesario valorar en clínica la función del miocardio, la perfusión de órganos vitales como el encéfalo y la producción de orina. La disminución de la diuresis, la taquicardia o el desarrollo de arritmias son casi siempre indicaciones para reducir la tasa de infusión o suspenderla. La acción de la DA es breve; en consecuencia, puede utilizarse la tasa de administración para controlar la intensidad del efecto.

Los fármacos relacionados incluyen *fenoldopam* y *dopexamina*. El fenoldopam, un derivado benzazepínico, es un vasodilatador de acción rápida suministrado para controlar la hipertensión grave (p. ej., hipertensión maligna con daño de órgano final) en pacientes hospitalizados por ≤ 48 h. El fenoldopam es un agonista de los receptores D_1 periféricos y se une con afinidad moderada a los receptores adrenérgicos α_2; carece de afinidad significativa por los receptores D_2 o adrenérgicos α_1 o β. El fenoldopam es un mezcla racémica; el componente activo es el isómero R. Dilata diversos vasos sanguíneos, entre ellos arterias coronarias, arteriolas aferentes y eferentes renales y arterias mesentéricas. De una dosis oral se absorbe < 6% por el metabolismo de primer paso extenso. La semivida de eliminación del fenoldopam por vía intravenosa es alrededor de 10 min. Los efectos secundarios se relacionan con la vasodilatación e incluyen cefalea, rubor, mareo y taquicardia o bradicardia.

La dopexamina es un análogo sintético relacionado con DA con actividad intrínseca en los receptores D_1, D_2 y β_2; también puede inhibir la recaptación de las catecolaminas. La dopexamina tiene acciones hemodinámicas favorables en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, septicemia y estado de choque. En personas con gasto cardiaco bajo, la infusión de dopexamina aumenta de manera significativa el volumen latido y reduce la resistencia vascular sistémica. Son posibles taquicardia e hipotensión, pero por lo general sólo con tasas de infusión altas. La dopexamina no se encuentra en Estados Unidos.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β tienen una función importante en el tratamiento de la bronconstricción en pacientes asmáticos (obstrucción reversible de las vías respiratorias) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Las indicaciones menores incluyen tratamiento del parto prematuro, tratamiento del bloqueo cardiaco completo en el estado de choque y tratamiento de corto término de la descompensación cardiaca consecutiva a cirugía o en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto del miocardio. Los agonistas del receptor β pueden utilizarse para estimular la tasa y fuerza de la contracción cardiaca. El efecto cronotrópico de los agonistas β es útil en el tratamiento de emergencia de arritmias, como la taquicardia ventricular (*torsades de pointes*), bradicardia o bloqueo cardiaco (capítulo 29).

ISOPROTERENOL

El isoproterenol (cuadro 12-1) es un agonista potente no selectivo de los receptores β con afinidad muy baja por los receptores α. En consecuencia, tiene efectos profundos en todos los receptores β y casi no actúa en los receptores α.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. En la figura 12-2 se ilustran los principales efectos cardiovasculares del isoproterenol (comparado con EPI y NE). La infusión IV de este fármaco disminuye la resistencia

vascular periférica, sobre todo en el músculo esquelético, pero también en los lechos vasculares renal y mesentérico. Reduce la presión diastólica y es posible que la sistólica no se modifique o aumente; de manera característica, disminuye la presión arterial media. Aumenta el gasto cardiaco por los efectos inotrópico y cronotrópico positivos del compuesto cuando la resistencia vascular periférica está disminuida. Las acciones del isoproterenol en el corazón pueden causar palpitaciones, taquicardia sinusal y arritmias más graves.

El isoproterenol relaja casi todas las variedades de músculo liso cuando el tono es alto, una acción más notable en el músculo liso GI y bronquial. Asimismo, evita o resuelve la broncoconstricción. El efecto del isoproterenol en el asma se debe en parte a una inhibición de la liberación de histamina inducida por antígeno y de otros mediadores de la inflamación, una acción que comparten los agonistas β_2 selectivos.

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. El isoproterenol se absorbe con facilidad cuando se administra por vía parenteral o en aerosol. La COMT lo metaboliza en el hígado y otros tejidos. El isoproterenol es un sustrato relativamente pobre para la MAO y no es recaptado por las neuronas simpáticas en la misma proporción que la EPI y la NE. El tiempo de acción del isoproterenol es mayor que el de la EPI, pero aun así es breve.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS. Son comunes palpitaciones, taquicardia, cefalea y rubor. Pueden presentarse isquemia cardiaca y arritmias, en particular en sujetos con coronariopatía subyacente.

USOS TERAPÉUTICOS. El isoproterenol puede utilizarse en casos de emergencia a fin de estimular la frecuencia cardiaca en personas con bradicardia o bloqueo cardiaco, en particular antes de insertar un marcapaso cardiaco artificial o en enfermos con arritmia ventricular (*torsades de pointes*). En el asma y el estado de choque, el isoproterenol se ha sustituido en buena medida por otros fármacos simpaticomiméticos (véase más adelante y el capítulo 36).

DOBUTAMINA

Los efectos farmacológicos de la *dobutamina* (cuadro 12-1) se deben a interacciones directas con receptores α y β y son complejos.

La dobutamina tiene un centro de asimetría; ambas formas enantioméricas se encuentran en la mezcla racémica usada en clínica. El isómero (–) de la dobutamina es un agonista α_1 y potente presor; el isómero (+) es un antagonista α_1 potente que puede bloquear los efectos de la dobutamina (–). Los dos isómeros son agonistas puros en los receptores β, pero el isómero (+) es casi 10 veces más potente que el isómero (–).

EFECTOS CARDIOVASCULARES. Los efectos cardiovasculares de la dobutamina racémica son un conjunto de las propiedades farmacológicas de los estereoisómeros (–) y (+). La dobutamina ejerce efectos inotrópicos en el corazón más notables que los cronotrópicos, en comparación con el isoproterenol. Aunque no se comprende del todo, esta selectividad útil puede deberse a la falta de cambio relativa de la resistencia periférica. De manera alternativa, los receptores cardiacos α_1 pueden contribuir al efecto inotrópico. A dosis inotrópicas equivalentes, la dobutamina aumenta la automaticidad del nódulo sinusal en menor grado que el isoproterenol; sin embargo, la mejoría de la conducción AV e intraventricular es similar para ambos fármacos.

EFECTOS SECUNDARIOS. Durante la administración de dobutamina pueden elevarse de manera significativa la presión arterial y la frecuencia cardiaca y quizá sea necesario reducir el ritmo de infusión; los pacientes hipertensos pueden presentar con mayor frecuencia esta respuesta presora excesiva. Debido a que la dobutamina facilita la conducción AV, en enfermos con fibrilación auricular existe el riesgo de precipitar incrementos marcados de los índices de respuesta ventricular; quizá se requiera digoxina u otras medidas a fin de evitar que ocurra lo anterior. Algunos individuos pueden desarrollar actividad ventricular ectópica. Al igual que cualquier fármaco inotrópico, la dobutamina puede aumentar el tamaño de un infarto al incrementar la demanda miocárdica de oxígeno. Es incierta la eficacia de la dobutamina durante más de unos cuantos días; se ha comprobado el desarrollo de tolerancia.

USOS TERAPÉUTICOS. La dobutamina está indicada para el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardiaca consecutiva a la cirugía de corazón o en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto agudo del miocardio. La dobutamina aumenta el gasto cardiaco y el volumen por latido de estos pacientes, casi siempre sin un incremento marcado de la frecuencia cardiaca. Las alteraciones de la presión sanguínea o la resistencia periférica son por lo regular menores. Una infusión de dobutamina junto con la ecocardiografía permite la valoración no invasiva de personas con enfermedad coronaria.

La dobutamina tiene una semivida de unos 2 min; el inicio de acción es rápido, las concentraciones estables se alcanzan en 10 min y los principales metabolitos son conjugados de dobutamina y 3-*O*-metildobutamina. La tasa de administración necesaria para incrementar el gasto cardiaco es, de manera característica, de 2.5 a 10 μg/kg/min; en ocasiones se requieren ritmos de infusión más altas. El clínico y las respuestas hemodinámicas del paciente determinan el ritmo y la duración de la infusión.

AGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β_2

En el tratamiento del asma o COPD se han desarrollado fármacos con afinidad preferencial por receptores β_2 en lugar de β_1, pero la selectividad no es absoluta y se pierde a concentraciones elevadas. Además, hasta 40% de los receptores β en el corazón humano corresponde a receptores β_2, cuya activación causa estimulación cardiaca. Una medida útil para intensificar la activación preferencial de los receptores β_2 pulmonares es la inhalación de dosis pequeñas de un agonista β_2 en forma de aerosol. Esto conduce de modo característico a una activación efectiva de los receptores β_2 en los bronquios, pero con concentraciones sistémicas del fármaco muy bajas. En consecuencia, hay menos posibilidad de activar a receptores β_1 o β_2 cardiacos o estimular a receptores β_2 en el músculo esquelético (que puede causar temblor y por tanto limitar el tratamiento oral).

La administración de agonistas β en aerosol (capítulo 36) casi siempre induce una respuesta terapéutica muy rápida, por lo general en minutos, aunque algunos agonistas como el salmeterol tienen inicio de acción retardado. Sólo ~10% de la dosis inhalada entra en realidad a los pulmones; gran parte del resto se deglute y al final se absorbe.

En el tratamiento del asma y la COPD, los agonistas β se usan para activar a los receptores pulmonares que relajan el músculo liso bronquial y atenúan la resistencia de las vías respiratorias. Los agonistas del receptor β también suprimen la liberación de leucotrienos e histamina de los mastocitos en el tejido pulmonar, intensifican la función mucociliar y disminuyen la permeabilidad microvascular.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS β_2 DE ACCIÓN CORTA

METAPROTERENOL. El *metaproterenol* (llamado *orciprenalina* en Europa), la *terbutalina* y el *fenoterol* pertenecen a la clase estructural de broncodilatadores del resorcinol que tienen grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo (en lugar de las posiciones 3 y 4 como en los catecoles; cuadro 12-1). En consecuencia, el metaproterenol es resistente a la metilación por COMT. Se excreta en particular como conjugado del ácido glucurónico. El metaproterenol es selectivo β_2, aunque es probable que lo sea menos que el albuterol o la terbutalina; por tanto, este fármaco es más propenso a ocasionar estimulación cardiaca.

Los efectos se presentan en el transcurso de minutos tras la inhalación y persisten varias horas. Cuando se administra por vía oral, la acción se inicia de forma más lenta, pero los efectos duran 3 a 4 h. El metaproterenol se utiliza para el tratamiento prolongado de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, asma y en la terapéutica del broncoespasmo agudo. Los efectos secundarios son similares a los de broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta e intermedia.

ALBUTEROL. El albuterol (cuadro 12-1) es un agonista selectivo β_2 con propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas similares a las de la terbutalina. Se administra por inhalación o por vía oral para el alivio sintomático del broncoespasmo.

Cuando se inhala, el albuterol produce una broncodilatación significativa en el transcurso de 15 min; los efectos persisten 3 a 4 h. Las acciones cardiovasculares del albuterol son mucho más débiles que las del isoproterenol que produce una broncodilatación comparable cuando se administra por inhalación. El albuterol oral puede retardar el trabajo de parto prematuro. En ocasiones se observan efectos secundarios raros en el SNC y respiratorios.

LEVALBUTEROL. El levalbuterol es el enantiómero-R del albuterol empleado para tratar el asma y la COPD. Es selectivo para receptores β_2 y actúa como otros agonistas adrenérgicos β_2, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las del albuterol.

PIRBUTEROL. Este fármaco es un agonista β_2 relativamente selectivo. Se dispone del acetato de pirbuterol para el tratamiento por inhalación; de manera característica se administra cada cuatro a seis horas.

TERBUTALINA. Este fármaco es un broncodilatador selectivo β_2 que incluye un anillo resorcinol y, en consecuencia, no es un sustrato para la mutilación de COMT. Es eficaz cuando se administra por las vías oral, subcutánea o por inhalación (no se comercializa para inhalación en Estados Unidos).

Los efectos se observan con rapidez después de la inhalación o la administración parenteral; cuando se inhala, su acción persiste por 3 a 6 h. Con la administración oral, el inicio del efecto puede retardarse 1 a 2 h. La terbutalina se utiliza para el tratamiento prolongado de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y el broncoespasmo agudo; en el tratamiento de emergencia del estado asmático se emplea una formulación parenteral (capítulo 36).

ISOETARINA. Es posible que la selectividad de la isoetarina por los receptores β_2 no se aproxime a la de otros fármacos. Aunque es resistente al metabolismo por la MAO, es una catecolamina y, por consiguiente, un buen sustrato

para la COMT. Sólo se prescribe por inhalación para episodios agudos de broncoconstricción. La isoetarina no se comercializa en Estados Unidos.

BITOLTEROL. El bitolterol es un agonista β_2 en el cual los grupos hidroxilo de la fracción catecol están protegidos por esterificación. Las esterasas de los pulmones y otros tejidos hidrolizan este profármaco hasta su forma activa, el colterol, o terbutilnorepinefrina. La duración del efecto del bitolterol después de su inhalación varía entre 3 y 6 h. El bitolterol está descontinuado en Estados Unidos.

FENOTEROL. El fenoterol es un agonista selectivo β_2. Luego de inhalarlo, su acción se inicia con rapidez y su efecto es sostenido por 4 a 6 h. Hay controversia acerca de la posible relación entre el uso de fenoterol y un incremento de la mortalidad por asma. Este fármaco se halla bajo investigación para su uso en Estados Unidos.

PROCATEROL. El procaterol (no disponible en Estados Unidos) es un agonista selectivo β_2 que se administra por inhalación y tiene una acción rápida que se mantiene por casi cinco horas.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA)

SALMETEROL. El salmeterol es un agonista selectivo de los receptores β_2, con acción prolongada (> 12 h) y selectividad relativamente alta (50 veces la del albuterol) por los receptores β_2. El salmeterol proporciona alivio sintomático y mejora la función pulmonar en pacientes con COPD. Tiene efectos aditivos cuando se usa combinado con ipratropio inhalado o teofilina oral. Es muy lipófilo y su efecto es sostenido. También tiene actividad antiinflamatoria.

El salmeterol se metaboliza por acción de la CYP3A4 a α-hidroxi-salmeterol que se elimina sobre todo en las heces. Dado que el inicio de acción del salmeterol inhalado es relativamente lento, no es una monoterapia adecuada para crisis agudas intercurrentes de broncoespasmo. Por lo regular se tolera bien. No debe utilizarse más de dos veces al día (mañana y noche) ni para el tratamiento de síntomas agudos de asma, que deben tratarse con un agonista β_2 de acción corta (p. ej., albuterol) cuando aparecen síntomas intercurrentes pese a suministrarlo dos veces al día. El uso de LABA se recomienda sólo para pacientes en quienes los corticoesteroides inhalados solos no alcanzaron un control adecuado del asma o como tratamiento inicial.

FORMOTEROL. El formoterol es un agonista selectivo β_2 de alta afinidad, acción prolongada y lipófilo. Produce broncodilatación significativa en el transcurso de minutos después de inhalarse y puede persistir hasta por 12 h, una ventaja sobre muchos agonistas selectivos β_2 en casos de asma nocturna. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del asma, broncospasmo, profilaxia del broncospasmo inducido por ejercicio y COPD. Puede emplearse junto con agonistas β_2 de acción corta, glucocorticoides (inhalados o sistémicos) y teofilina.

ARFORMOTEROL. El arformoterol, el enantiómero (R,R) del formoterol, es un agonista β_2 selectivo de acción prolongada con potencia dos veces mayor que el formoterol racémico. Se usa en el tratamiento prolongado de la broncoconstricción en individuos con COPD, incluidos la bronquitis y el enfisema. La exposición sistémica a arformoterol se debe a la absorción pulmonar; la concentración plasmática alcanza su nivel máximo en 0.25 a 1 h. El porcentaje de unión con proteínas es de 52 a 65%. Su principal metabolismo se realiza mediante CYP2D6 y CYP2C19. No inhibe a ninguna de las isoenzimas CYP comunes.

INDACATEROL. El indacaterol es un agonista adrenérgico β de acción prolongada que se administra una vez al día, se clasifica como *ultra-LABA* y se aprobó en fecha reciente para el tratamiento de la COPD.

Su inicio de acción es rápido, su efecto es prolongado y parece bien tolerado. El indacaterol actúa como un potente agonista β_2 con elevada eficacia intrínseca, que no contrarresta el efecto relajante bronquial de los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta, a diferencia del salmeterol. La evidencia indica que el indacaterol tiene un efecto más prolongado que el salmeterol y el formoterol. El indacaterol no está indicado para el tratamiento del asma.

El *carmoterol* también es un ultra-LABA que se encuentra en estudios clínicos de fase III en Estados Unidos.

RITODRINA. Este fármaco es un agonista β_2 selectivo desarrollado de manera original como relajante uterino. No obstante, sus propiedades farmacológicas se asemejan en buena medida a las de otros compuestos de este grupo.

Las propiedades farmacocinéticas de la ritodrina son complejas y aún no se definen por completo, en especial en mujeres embarazadas. Cuando se administra por vía intravenosa a pacientes seleccionadas, la ritodrina puede detener el parto prematuro; sin embargo, es posible que los agonistas β_2 selectivos no tengan beneficios clínicamente significativos en la mortalidad perinatal y, en realidad, tal vez aumenten la morbilidad materna. La ritodrina no está disponible en Estados Unidos. En el capítulo 66 se describe la farmacología de los tocolíticos.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AGONISTAS SELECTIVOS β_2. Los principales efectos secundarios de los agonistas de los receptores β se deben a la activación excesiva de los receptores β. Los sujetos con enfermedad cardiovascular subyacente tienen un riesgo particular de experimentar reacciones significativas. Sin embargo, la probabilidad de efectos secundarios puede decrecer de forma notoria en pacientes con enfermedad pulmonar si el fármaco se administra por inhalación.

El temblor es un efecto adverso relativamente común de los agonistas selectivos β_2 y se desarrolla casi siempre tolerancia a él que puede reducirse al mínimo si se inicia el tratamiento oral con una dosis baja del fármaco y se aumenta de manera progresiva según se tolere hasta que se presente el temblor; las sensaciones de inquietud, aprensión y ansiedad pueden limitar el tratamiento con estos fármacos, en especial la administración oral o parenteral.

La taquicardia es un efecto adverso de la administración sistémica de los agonistas del receptor β. La estimulación de la frecuencia cardiaca se produce sobre todo mediante los receptores β_1. En un ataque grave de asma puede disminuir en realidad la frecuencia cardiaca durante el tratamiento con un agonista β, tal vez por mejoría de la función pulmonar con la consiguiente disminución de la estimulación cardiaca simpática endógena. En personas sin cardiopatía, los agonistas β rara vez causan arritmias o isquemia miocárdica significativa; sin embargo, tienen mayor riesgo los enfermos con coronariopatía subyacente o arritmias preexistentes. El riesgo de efectos cardiovasculares secundarios es mayor en quienes reciben inhibidores de la MAO; deben transcurrir dos semanas entre el uso de estos últimos y la administración de agonistas β_2 u otro simpaticomimético.

Cuando se administran por vía parenteral, estos fármacos aumentan la concentración plasmática de la glucosa, lactato y ácidos grasos libres, y reducen la de K^+. El descenso de la concentración de K^+ es muy importante en cardiópatas que toman digoxina y diuréticos. En algunos enfermos diabéticos, la hiperglucemia se agrava y se necesitan dosis más altas de insulina. Estos efectos secundarios son mucho menos probables con el tratamiento inhalado.

AGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_3

MIRABEGRÓN. Este compuesto es un agonista adrenérgico selectivo β_3 aprobado para el tratamiento de la hiperactividad vesical (urgencia urinaria, polaquiuria, incontinencia de urgencia). El fármaco activa a los receptores adrenérgicos β_3 en el músculo detrusor de la vejiga para facilitar el llenado de la vejiga y el almacenamiento de orina. El fármaco se administra por vía oral en dosis inicial de 25 mg una vez al día. Los efectos colaterales incluyen hipertensión, rinofaringitis, infección urinaria y cefalea. El mirabegrón es un inhibidor de las isoenzimas CYP 2D6 y 3A.

AGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1

La activación de los receptores adrenérgicos α en músculo liso vascular causa contracción, que aumenta la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Aunque la utilidad clínica de los agonistas α es limitada, son útiles en el tratamiento de la hipotensión, incluidos la hipotensión ortostática y el estado de choque. La *fenilefrina* y la *metoxamina* (descontinuada en Estados Unidos) son vasoconstrictores de acción directa y activadores selectivos de los receptores α_1. La *mefentermina* y el *metaraminol* actúan de manera directa e indirecta. La *midodrina* es un profármaco que después de su administración oral se convierte en *desglimidodrina*, un agonista α_1 de acción directa.

FENILEFRINA. La fenilefrina es un agonista selectivo del receptor α_1; activa a receptores β sólo a concentraciones muy altas. Este fármaco provoca vasoconstricción arterial marcada durante la infusión intravenosa. La fenilefrina también se utiliza como descongestionante nasal y midriático en varias formulaciones nasales y oftálmicas (capítulo 64).

MEFENTERMINA. La mefentermina actúa en forma directa e indirecta. Después de una inyección intramuscular su acción se inicia con rapidez (5 a 15 min) y los efectos pueden durar varias horas. Debido a que este fármaco libera NE, mejora la contracción cardiaca y suele aumentar el gasto cardiaco y las presiones sistólica y diastólica. El cambio de la frecuencia cardiaca es variable, según sea el grado del tono vagal. Los efectos secundarios se relacionan con la estimulación del SNC, elevaciones excesivas de la presión arterial y arritmias. La mefentermina se utiliza para prevenir la hipotensión que a menudo acompaña a la anestesia raquídea. Ya se ha descontinuado en Estados Unidos.

METARAMINOL. El metaraminol ejerce efectos directos en los receptores adrenérgicos α vasculares y también posee acción indirecta que estimula la liberación de norepinefrina (NE). Este fármaco se ha utilizado en el tratamiento de estados de hipotensión o como uso no indicado en la etiqueta para aliviar ataques de taquicardia auricular paroxística, en particular las relacionadas con hipotensión (capítulo 29).

MIDODRINA. La midodrina es un agonista del receptor α_1 eficaz por vía oral. Es un profármaco; la actividad se debe a su conversión en un metabolito activo, desglimidodrina. Las elevaciones de la presión sanguínea causadas por midrodrina se deben a la contracción del músculo liso arterial y venoso. Una complicación frecuente en estos pacientes es la hipertensión supina, la cual puede reducirse al mínimo si no se administra antes de acostarse y al elevar la

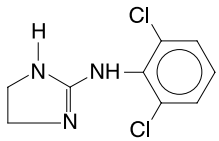
cabecera de la cama. La dosis típica, que se obtiene ajustando con cuidado las respuestas de la presión arterial, es de 2.5 a 10 mg tres veces al día.

AGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_2

Los agonistas adrenérgicos selectivos α_2 se utilizan en especial para el tratamiento de la hipertensión sistémica, un uso sorprendente ya que muchos vasos sanguíneos contienen receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos que promueven la vasoconstricción (capítulo 8). La clonidina, el agonista α_2 prototípico, reduce la presión sanguínea por activación de los receptores α_2 en el SNC. Algunos agonistas α_2 se emplean para reducir la presión intraocular.

CLONIDINA

La infusión intravenosa de clonidina provoca un aumento agudo de la presión arterial por activación de los receptores α_2 postsinápticos en el músculo liso vascular. La vasoconstricción transitoria (rara con la administración oral) va seguida de una respuesta hipotensora más prolongada que resulta de la disminución de impulsos simpáticos eferentes del SNC, al parecer por activación de los receptores α_2 en la región inferior del tallo encefálico. La clonidina también estimula el flujo parasimpático, el cual puede contribuir a la reducción de la frecuencia cardiaca. Además, algunos de los efectos antihipertensivos de la clonidina pueden ser mediados por la activación de los receptores α_2 presinápticos que suprimen la liberación de NE, ATP y NPY de los nervios simpáticos posganglionares. La clonidina atenúa la concentración plasmática de NE y su excreción urinaria.



CLONIDINA

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. La clonidina se absorbe bien por administración oral, con una biodisponibilidad de casi 100%. La concentración máxima en plasma y el efecto hipotensor máximo se observan 1 a 3 h después de una dosis oral. La semivida de eliminación del fármaco varía de 6 a 24 h (media, ~12 h). Casi la mitad de una dosis administrada aparece sin modificar en la orina; la semivida de este fármaco puede aumentar con la insuficiencia renal. Un parche de liberación transdérmica permite administrar la clonidina en forma continua a una tasa constante durante una semana; se requieren tres a cuatro días para alcanzar concentraciones estables en plasma. Cuando se quita el parche, las concentraciones permanecen estables por alrededor de 8 h y luego declinan de manera gradual en un lapso de varios días; esta disminución se acompaña de una elevación de la presión arterial.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los principales efectos secundarios de la clonidina son xerostomía y sedación, cuya intensidad suele disminuir después de varias semanas de tratamiento. Son posibles la disfunción sexual y la bradicardia marcada. Estos efectos de la clonidina se relacionan a menudo con las dosis; su incidencia puede ser más baja con el uso transdérmico. Alrededor de 15 a 20% de los pacientes tiene dermatitis de contacto cuando utiliza la clonidina en el sistema transdérmico. En algunos hipertensos, la suspensión súbita después de un tratamiento prolongado se acompaña de reacciones de abstinencia (capítulo 27).

USOS TERAPÉUTICOS. El principal uso terapéutico de la clonidina es el tratamiento de la hipertensión (capítulo 27). Este fármaco tiene también una eficacia aparente en el tratamiento no indicado en la etiqueta de otros trastornos: disminución de la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autónoma; tratamiento y preparación de toxicómanos para la abstinencia de drogas, alcohol y tabaco (capítulo 24) al mejorar parte de la actividad nerviosa simpática adversa relacionada con la abstinencia y disminuir el deseo vehemente por el fármaco, y la reducción de la incidencia de bochornos menopáusicos (aplicación transdérmica de clonidina). La administración aguda de esta última se ha empleado en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertensión y sospecha de feocromocitoma. Entre los usos diversos de la clonidina no indicados en la etiqueta se encuentran fibrilación auricular, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), retraso del crecimiento constitucional en niños, nefrotoxicidad relacionada con la ciclosporina, síndrome de Tourette, hiperhidrosis, manía, neuralgia poshepática, psicosis, síndrome de piernas inquietas, colitis ulcerosa y reacciones inflamatorias de origen alérgico en pacientes con asma extrínseca.

APRACLONIDINA. La *apraclonidina* es un agonista α_2 selectivo utilizado en forma tópica para reducir la presión intraocular con efectos sistémicos mínimos.

Este compuesto no cruza la barrera hematoencefálica y es más útil que la clonidina en el tratamiento oftálmico. Es útil para la terapéutica coadyuvante de corto plazo en sujetos con glaucoma cuya presión no se controla bien con otros fármacos, y para evitar o controlar elevaciones de la presión intraocular que ocurren después de trabeculoplastia o iridotomía láser (capítulo 64).

BRIMONIDINA. La *brimonidina* es un derivado de la clonidina y agonista α_2; se administra en forma tópica para reducir la presión intraocular en individuos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto. A diferencia de la apraclonidina, la brimonidina cruza la barrera hematoencefálica y puede producir hipotensión y sedación, aunque estos efectos son leves en comparación con los de la clonidina.

GUANFACINA. La *guanfacina*, un agonista α_2, es más selectiva para los receptores α_2 que la clonidina. Este compuesto disminuye la presión arterial por activación de los receptores en el tallo encefálico con la resultante supresión de la actividad simpática. Una forma de liberación sostenida tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento del ADHD en niños de seis a 17 años de edad. Al parecer, la guanfacina y la clonidina tienen una eficacia similar en el tratamiento de la hipertensión y un patrón parecido de efectos secundarios. Cuando se suspende en forma súbita, puede precipitarse un síndrome de abstinencia, pero es menos frecuente y más leve que el observado tras la supresión de la clonidina, lo cual refleja tal vez la semivida más prolongada de la guanfacina.

GUANABENZ. El guanabenz es un agonista α_2 de acción central que reduce la presión arterial mediante un mecanismo similar al de la clonidina y guanfacina. Su semivida es de 4 a 6 h y se metaboliza en forma extensa en el hígado. Quizá sea necesario ajustar las dosis en sujetos con cirrosis hepática. Los efectos secundarios del guanabenz son similares a los de la clonidina.

METILDOPA. En el cerebro, la metildopa (α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un antihipertensivo de acción central. Se metaboliza a α-metilnorepinefrina en el cerebro y se piensa que este compuesto activa a receptores α_2 centrales y atenúa la presión arterial en forma similar a la clonidina (capítulo 27).

TIZANIDINA. La tizanidina es un relajante muscular que se utiliza en el tratamiento de la espasticidad vinculada con trastornos cerebrales y raquídeos. También es un agonista α_2 con algunas propiedades similares a las de la clonidina.

AGONISTAS SIMPATICOMIMÉTICOS DIVERSOS

ANFETAMINA

La anfetamina, fenilisopropilamina-β racémica (cuadro 12-1), actúa en forma indirecta para producir acciones estimulantes potentes en el SNC y estimulación de los receptores α y β en la periferia. A diferencia de la EPI, la anfetamina es eficaz por administración oral y sus efectos duran varias horas.

APARATO CARDIOVASCULAR. La anfetamina por vía oral aumenta las presiones arteriales sistólica y diastólica. A menudo reduce la frecuencia cardiaca en forma refleja; con dosis grandes pueden presentarse arritmias cardiacas.

OTROS MÚSCULOS LISOS. En general, la musculatura lisa responde a la anfetamina tanto como a otras aminas simpaticomiméticas. Es en particular notable el efecto contráctil en el esfínter vesical y por esta razón se utiliza la anfetamina en el tratamiento de la enuresis y la incontinencia. En ocasiones se observan dolor y dificultades en la micción. Los efectos GI son impredecibles: relajación si la actividad entérica es pronunciada, retraso del movimiento del contenido intestinal y el efecto contrario cuando el intestino ya está relajado. La respuesta del útero humano es variable, pero suele aumentar el tono.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La anfetamina es una de las aminas simpaticomiméticas más potentes para estimular el sistema nervioso central (SNC). Estimula el centro respiratorio bulbar, disminuye el grado de depresión central causada por varios fármacos y produce otros signos de estimulación del SNC; el isómero-*d* (dextroanfetamina) es tres a cuatro veces más potente que el isómero-*l*. Los efectos psíquicos dependen de la dosis y el estado mental y la personalidad del individuo. Los principales resultados de una dosis oral de 10 a 30 mg incluyen vigilia, alerta y disminución de la sensación de fatiga; elevación del ánimo, con mayor iniciativa, autoconfianza y capacidad de concentración; elación y euforia frecuentes, y aumento de las actividades motoras y del lenguaje. Mejora la ejecución de labores mentales simples; aunque puede desempeñarse más trabajo, es posible que se incremente el número de errores. Por lo regular mejora el desempeño físico (p. ej., en atletas) y a menudo se abusa de este fármaco con este propósito. El uso prolongado o las grandes dosis casi siempre van seguidos de depresión y fatiga. Muchas personas que reciben anfetamina experimentan cefalea, palpitaciones, mareo, alteraciones vasomotoras, agitación, confusión, disforia, aprensión, delirio o fatiga (capítulo 24).

FATIGA Y SUEÑO. En general, la anfetamina prolonga la duración del desempeño adecuado antes de que se presente fatiga y revierte, en parte, los efectos de esta última. La anfetamina reduce la frecuencia de los lapsos de atención que afectan el desempeño después de la privación prolongada de sueño, por lo que mejora la ejecución de tareas que requieren atención sostenida. Es posible posponer la necesidad de dormir pero no evitarla de manera indefinida.

Cuando se suspende este fármaco después de un uso prolongado, quizá se requieran hasta dos meses para que se normalice de nueva cuenta el patrón de sueño.

ANALGESIA. La anfetamina y otras aminas simpaticomiméticas tienen un pequeño efecto analgésico que no es pronunciado en grado suficiente para tener utilidad terapéutica. La anfetamina puede acentuar la analgesia producida por opiáceos.

Respiración. La anfetamina estimula el centro respiratorio e incrementa la tasa y la profundidad de la respiración. En personas normales, las dosis habituales del fármaco no aumentan de manera notable la frecuencia respiratoria o el volumen por minuto. No obstante, cuando se deprime la respiración por fármacos de acción central, la anfetamina puede estimular la respiración.

Depresión del apetito. La anfetamina y los fármacos similares se han empleado en el tratamiento de la obesidad. La disminución de peso se debe por completo al consumo reducido de alimentos y sólo en escasa medida a un metabolismo incrementado. En el humano se desarrolla con rapidez tolerancia a la supresión del apetito.

Mecanismos de acción en el sistema nervioso central. Al parecer, la anfetamina ejerce sus efectos en el SNC de manera indirecta al liberar aminas biógenas de sus sitios de almacenamiento en las terminales nerviosas. El transportador neuronal de dopamina (DAT) y el transportador de la monoamina vesicular 2 (VMAT2) parecen ser dos de los principales sitios de acción de la anfetamina. El efecto de alerta de la anfetamina, su acción anorexígena y cuando menos un componente de su efecto estimulante locomotor son posiblemente mediados por la liberación de NE de neuronas noradrenérgicas centrales. Algunos aspectos de la actividad locomotora y la conducta estereotipada inducida por la anfetamina resultan tal vez de la liberación de DA de las terminales nerviosas dopaminérgicas en el neoestriado. Para producir estos efectos conductuales se requieren dosis más altas. Con dosis incluso mayores de anfetamina sobrevienen alteraciones de la percepción y psicosis franca, quizá por liberación de 5-HT de neuronas serotonérgicas y de DA en el sistema mesolímbico.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos tóxicos agudos de la anfetamina son casi siempre extensiones de sus acciones terapéuticas y, como regla, efecto de la sobredosis. Los efectos en el SNC incluyen inquietud, mareo, temblor, reflejos hiperactivos, locuacidad, tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y en ocasiones euforia. Son posibles confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico y tendencias suicidas u homicidas, en especial en personas con enfermedad mental. Sin embargo, estos efectos psicóticos pueden presentarse en cualquier persona si consume cantidades suficientes de anfetamina por un periodo prolongado. Después de la estimulación central suelen presentarse fatiga y depresión. Son comunes los efectos cardiovasculares e incluyen cefalea, escalofrío, palidez o rubor, palpitaciones, arritmias cardiacas, dolor anginoso, hipertensión o hipotensión y colapso circulatorio. Se presenta sudación excesiva. Los síntomas GI incluyen xerostomía, sabor metálico, anorexia, náusea, vómito, diarrea y cólicos abdominales. La intoxicación letal termina en convulsiones y coma; los principales hallazgos anatomopatológicos son hemorragias cerebrales.

La toxicidad muestra una gran variabilidad biológica y algunas veces ocurre después de tan poco como 2 mg, pero rara vez con < 15 mg. Se han observado reacciones graves con 30 mg y, pese a ello, 400 a 500 mg no siempre son letales. Después del uso prolongado del fármaco es posible que se toleren grandes dosis. El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetamina incluye acidificación de la orina con cloruro de amonio a fin de mejorar la tasa de eliminación. Quizá se requieran sedantes para los síntomas del sistema nervioso central. Cuando hay hipertensión grave tal vez sea necesario administrar nitroprusiato sódico o un antagonista de los receptores adrenérgicos α. La intoxicación crónica con anfetamina causa síntomas similares a los de las sobredosis agudas. Por lo regular hay pérdida notable de peso. El efecto importante más común es una reacción psicótica con alucinaciones vívidas y delirios paranoides, que se confunde muchas veces con esquizofrenia. La recuperación suele ser rápida una vez que se suspende el fármaco, pero es posible que el estado se torne crónico y la anfetamina acelere el inicio de una esquizofrenia incipiente. Las anfetaminas son fármacos del programa II y sólo deben utilizarse bajo supervisión médica. No es aconsejable utilizar anfetamina en pacientes con anorexia, insomnio, astenia, personalidad psicopática o antecedentes de tendencias suicidas u homicidas.

DEPENDENCIA Y TOLERANCIA. Como se revisa en el capítulo 24, cuando se prescriben anfetamina o dextroanfetamina durante mucho tiempo es común la dependencia psicológica. Casi de manera invariable se desarrolla tolerancia al efecto anorexígeno de las anfetaminas y con frecuencia también se observa por la necesidad de aumentar las dosis para mantener la mejoría del ánimo en pacientes psiquiátricos; no obstante, durante años se han tratado casos de narcolepsia sin necesidad de aumentar la dosis inicial efectiva.

USOS TERAPÉUTICOS. La anfetamina se usa sobre todo por sus efectos en el SNC. La dextroanfetamina tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la narcolepsia y el ADHD (véase más adelante).

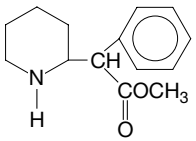
METANFETAMINA

La metanfetamina (cuadro 12-1) actúa de forma central, libera DA y otras aminas biógenas e inhibe los transportadores de monoaminas neuronales y vesiculares y la monoaminooxidasa (MAO). Dosis pe-

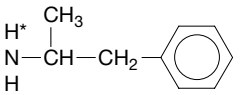
queñas tienen efectos estimulantes centrales prominentes sin acciones periféricas significativas; dosis un poco mayores aumentan en forma sostenida las presiones arteriales sistólica y diastólica, en particular por estimulación cardiaca. La metanfetamina es un fármaco del programa II y objeto de abuso amplio (capítulo 24).

METILFENIDATO

El metilfenidato posee una estructura que se relaciona con la de la anfetamina.



METILFENIDATO



ANFETAMINA
(*CH_3 = metanfetamina)

El metilfenidato es un estimulante leve del SNC con efectos más notables en las actividades mentales que en las motoras. Sin embargo, grandes dosis producen signos de estimulación generalizada del SNC y convulsiones. Sus propiedades farmacológicas son en esencia las mismas que las de las anfetaminas. En Estados Unidos el metilfenidato es una sustancia controlada del programa II eficaz en el tratamiento de la narcolepsia y el trastorno de hiperactividad con déficit de la atención. Está contraindicado en individuos con glaucoma.

DEXMETILFENIDATO. Este compuesto es el *d*-treoenantiómero del metilfenidato racémico. Tiene aprobación de la FDA para el tratamiento del ADHD.

PEMOLINA. La pemolina, cuya estructura se diferencia respecto de la del metilfenidato, produce cambios similares en la función del SNC con efectos mínimos en el aparato cardiovascular. Se utiliza en el tratamiento del ADHD. Debido a su semivida prolongada puede administrarse una vez al día. Para obtener la mejoría clínica quizá se requiera tratamiento durante tres a cuatro semanas. La pemolina se ha acompañado de insuficiencia hepática grave y se descontinuó en Estados Unidos en 2006.

EFEDRINA

La efedrina es un agonista de los receptores α y β y además incrementa la liberación de NE de neuronas simpáticas; en consecuencia, es un simpaticomimético de acción mixta (cuadro 12-1 y figura 12-1).

En la clínica sólo se usan la *l*-efedrina y la efedrina racémica. Este compuesto es efectivo después de la administración oral. Eleva la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, además de producir aumentos variables de la resistencia periférica; como resultado, la efedrina casi siempre incrementa la presión sanguínea. La activación de los receptores β en los pulmones favorece la broncodilatación. Es también un potente estimulante del SNC. Después de la administración oral, los efectos del fármaco persisten varias horas.

USOS TERAPÉUTICOS Y TOXICIDAD. El empleo de efedrina como broncodilatador en pacientes con asma se ha vuelto menos frecuente con el desarrollo de los agonistas selectivos β_2. Se ha utilizado para favorecer la continencia urinaria y también en el tratamiento de la hipotensión que puede aparecer durante la anestesia espinal.

Los efectos indeseables de la efedrina incluyen hipertensión e insomnio. La seguridad de este fármaco ha suscitado alguna preocupación. Se utilizan de manera amplia productos herbarios que contienen efedrina (*ma huang*, efedra) cuyo contenido varía; en consecuencia, su uso puede conducir al consumo inadvertido de dosis peligrosamente altas de efedrina y sus isómeros. La *Combat Methamphetamine Epidemic Act* de 2005 regula la venta de efedrina, fenilpropanolamina y seudoefedrina, que pueden emplearse como precursores en la manufactura ilícita de anfetamina y metanfetamina.

OTROS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Se utilizan varios compuestos simpaticomiméticos en especial como vasoconstrictores para aplicación local en las mucosas nasal y ocular: propilhexedrina, nafazolina, oximetazolina y xilometazolina. La fenilefrina, la seudoefedrina (un estereoisómero de la efedrina) y la fenilpropanolamina son simpaticomiméticos que suelen emplearse en preparaciones orales para aliviar la congestión nasal. La fenilpropanolamina comparte las propiedades farmacológicas de la efedrina y su potencia es casi igual, con la excepción de que estimula menos al SNC. Debido a que la fenilpropanolamina eleva el riesgo de apoplejía hemorrágica, casi todos los fabricantes retiraron de modo voluntario del mercado estadounidense los productos que contienen esta sustancia.

CHOQUE. El estado de choque es la alteración del suministro de oxígeno y nutrimentos a los órganos del cuerpo que pone en peligro la vida. Sus causas incluyen hipovolemia (por deshidratación o pérdida sanguínea), insuficiencia cardiaca (infarto miocárdico extenso, arritmia grave), obstrucción del gasto cardiaco y disfunción circulatoria periférica (septicemia o anafilaxia). El tratamiento del choque consiste en revertir el trastorno subyacente así como en instituir medidas inespecíficas para corregir las alteraciones hemodinámicas. El descenso concomitante de la presión sanguínea casi siempre induce la activación intensa del sistema nervioso simpático. A su vez, ello provoca vasoconstricción periférica y un incremento de la tasa y la fuerza de la contracción cardiaca. En las etapas iniciales del choque, estos mecanismos suelen conservar la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, aunque puede disminuir el flujo sanguíneo a los riñones, la piel y otros órganos y conducir a un deterioro de la producción de orina y acidosis metabólica.

El tratamiento inicial del choque incluye las medidas básicas de soporte para la vida (conservación del volumen sanguíneo, que a menudo exige vigilar los parámetros hemodinámicos). Debe iniciarse de inmediato el tratamiento específico (p. ej., antibióticos en pacientes con choque séptico). Si estas medidas no conducen a una respuesta terapéutica adecuada, quizá sea necesario utilizar fármacos vasoactivos como un esfuerzo para mejorar las anomalías de la presión arterial y el flujo. Si bien muchas de estas conductas farmacológicas son razonables, su eficacia es incierta. Pueden suministrarse agonistas de los receptores adrenérgicos como un intento para incrementar la contractilidad miocárdica o modificar la resistencia vascular periférica. En términos generales, los agonistas de los receptores β aumentan la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción, los agonistas de los receptores α incrementan la resistencia vascular periférica y la DA promueve la dilatación de los lechos vasculares renales y esplácnicos, además de activar a receptores α y β.

El estado de choque cardiógeno por infarto del miocardio tiene un mal pronóstico; el tratamiento se dirige a mejorar el flujo sanguíneo periférico. La intervención médica se enfoca en optimizar la presión de llenado cardiaca (precarga), la contractilidad del miocardio y la resistencia periférica (poscarga). La precarga puede aumentarse con la administración de líquidos intravenosos o reducirse con fármacos como diuréticos y nitratos. Se han utilizado aminas simpaticomiméticas a fin de aumentar la fuerza de contracción del corazón. Algunos de estos compuestos tienen desventajas: el isoproterenol es un cronotrópico potente y puede incrementar en grado notable la demanda de O_2 del miocardio; la NE intensifica la vasoconstricción periférica; la EPI aumenta la frecuencia cardiaca y predispone al corazón a arritmias peligrosas. La DA es un fármaco inotrópico eficaz que incrementa menos la frecuencia cardiaca que el isoproterenol y también promueve dilatación arterial renal (tal vez sea útil para preservar la función del riñón). Cuando se administra en dosis altas (>10 a 20 μg/kg/min), la DA activa a receptores α y causa vasoconstricción periférica y renal. La dopamina (DA) tiene acciones farmacológicas complejas mediadas por sus estereoisómeros; incrementa la contractilidad miocárdica con poco aumento de la frecuencia cardiaca o la resistencia periférica.

En algunos pacientes, la hipotensión es tan grave que se requieren vasoconstrictores a fin de conservar una presión arterial suficiente para la perfusión del sistema nervioso central. Se han utilizado agonistas α. Esta conducta puede tener ventajas en pacientes con hipotensión por insuficiencia del sistema nervioso simpático (p. ej., después de la anestesia o una lesión raquídea). En individuos con otras formas de estado de choque, tales como el cardiógeno, la vasoconstricción refleja es intensa y los agonistas del receptor α pueden comprometer de forma adicional el flujo sanguíneo a órganos como los riñones y el intestino e incrementar de manera adversa el trabajo del corazón. En realidad, es más probable que en estos pacientes los vasodilatadores como el nitroprusiato mejoren el flujo sanguíneo y atenúen el trabajo cardiaco al reducir la poscarga si es posible conservar una presión arterial mínimamente adecuada.

Las irregularidades hemodinámicas en el estado de choque séptico son complejas y no se conocen bien. Casi todos los sujetos con este trastorno tienen resistencia vascular periférica baja o marginal al inicio, que quizá refleja la producción excesiva de óxido nítrico (NO). Si progresa el síndrome, ocurre depresión miocárdica, aumento de la resistencia periférica y deterioro de la oxigenación. Los antibióticos son el tratamiento principal del estado de choque séptico. La terapéutica con fármacos como la DA o la dobutamina debe individualizarse de acuerdo con la vigilancia hemodinámica.

HIPOTENSIÓN. A fin de aumentar la presión arterial de personas con resistencia periférica disminuida, en contextos como la anestesia raquídea o intoxicación con antihipertensivos, pueden suministrarse fármacos con actividad agonista α predominante. Sin embargo, la hipotensión no es en sí misma una indicación para el tratamiento con estos fármacos, a menos que la perfusión de órganos como el encéfalo, el corazón o los riñones no sea adecuada. Más aún, en muchos pacientes con hipotensión puede ser más apropiada la restitución de líquidos o sangre que la farmacoterapia.

Los individuos con hipotensión ortostática son un desafío farmacológico. Las conductas terapéuticas incluyen maniobras físicas y varios fármacos (fludrocortisona, inhibidores de la síntesis de prostaglandina, análogos de la somatostatina, cafeína, análogos de la vasopresina y antagonistas de la DA y algunos simpaticomiméticos). El compuesto ideal aumentaría la constricción venosa de manera notable y causaría relativamente poca constricción arterial a fin de evitar la hipertensión supina. En la actualidad no se dispone de este fármaco; los que se utilizan incluyen agonistas α_1 y sustancias de acción indirecta. La midodrina parece prometedora en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

HIPERTENSIÓN. En la terapéutica de la hipertensión son útiles los agonistas de los receptores α_2 de acción central como la clonidina. En el capítulo 27 se revisa el tratamiento de la hipertensión.

REACCIONES ALÉRGICAS. La epinefrina (EPI) es el compuesto de elección para revertir las manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad agudas (p. ej., por alimento, picadura de abejas o alergias farmacológicas).

Una inyección subcutánea de EPI alivia con rapidez el prurito, las ronchas y la tumefacción de los labios, los párpados y la lengua. En algunos pacientes quizá se requiera una infusión intravenosa cuidadosa de EPI a fin de asegurar los efectos farmacológicos con prontitud. Además de sus efectos cardiovasculares, la EPI activa a receptores β que suprimen la liberación de mediadores como histamina y leucotrienos de las células cebadas. Los autoinyectores de EPI se usan de manera amplia en el autotratamiento urgente de la anafilaxia.

ARRITMIAS CARDIACAS. La reanimación cardiopulmonar de personas con paro cardiaco por fibrilación ventricular, disociación electromecánica o asistolia se facilita con el tratamiento farmacológico. La EPI es un fármaco importante en pacientes con paro cardiaco. Los agonistas α también ayudan a conservar el flujo sanguíneo cerebral durante la reanimación. En consecuencia, durante el masaje externo del corazón, la EPI facilita la distribución del gasto cardiaco limitado a las circulaciones cerebral y coronaria. Aún no está clara la dosis óptima de EPI en personas con paro cardiaco. Una vez que se restablece el ritmo del corazón, quizá sea necesario tratar las arritmias, la hipotensión o el estado de choque.

EFECTOS VASCULARES LOCALES. En muchos procedimientos quirúrgicos nasales, faríngeos y laríngeos se utiliza EPI para encoger la mucosa, mejorar la visualización y limitar las hemorragias. La inyección simultánea de EPI con anestésicos locales retarda la absorción del anestésico y aumenta la duración de la anestesia (capítulo 20). Por lo regular es útil inyectar un agonista α en el pene a fin de suprimir el priapismo, una complicación del uso de antagonistas del receptor α o inhibidores de la PDE5 (p. ej., sildenafilo) en el tratamiento de la disfunción eréctil. Tanto la fenilefrina como la oximetazolina son vasoconstrictores eficaces cuando se aplican en forma local durante la cirugía sinusal.

DESCONGESTIÓN NASAL. Los agonistas de los receptores α se emplean de modo extenso como descongestionantes nasales. Los agonistas α pueden administrarse por vía oral o tópica. Los que incluyen simpaticomiméticos deben prescribirse con gran cautela en personas con hipertensión y en varones con crecimiento prostático y no deben usarse en pacientes que consumen inhibidores de la MAO. Es mucho menos probable que los descongestionantes orales causen congestión de rebote, pero representan un gran riesgo de inducir efectos sistémicos secundarios. En realidad, los individuos con hipertensión no controlada o cardiopatía isquémica deben evitar el consumo oral de productos de venta libre (OTC) o preparados herbarios que contienen simpaticomiméticos.

ASMA. En el capítulo 36 se analiza el uso de agonistas adrenérgicos β en el tratamiento del asma y la COPD.

USOS EN OFTALMOLOGÍA. En el capítulo 64 se revisan los usos oftálmicos.

NARCOLEPSIA Y SÍNDROMES RELACIONADOS. La narcolepsia se caracteriza por hipersomnia. Algunos pacientes responden al tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO; de manera alternativa, pueden ser útiles estimulantes del SNC como las anfetamina, dextroanfetamina o metanfetamina. La terapéutica con las primeras se complica por el riesgo de abuso y la posibilidad de desarrollar tolerancia y diversos cambios conductuales. Puede ser útil el modafinilo, un estimulante del SNC, en la narcolepsia. En Estados Unidos este fármaco es una sustancia controlada del programa IV. Se desconoce su mecanismo de acción en la narcolepsia. El armodafinilo, el enantiómero R del modafinilo (una mezcla de enantiómeros R y S), también está indicado en la narcolepsia.

REDUCCIÓN DE PESO. La anfetamina promueve la pérdida de peso al suprimir el apetito y no por un incremento del gasto de energía. Otros fármacos anorexígenos incluyen metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol, fenilpropanolamina y sibutramina (un fármaco adrenérgico/serotonérgico mixto). La fenmetrazina, el mazindol y la fenilpropanolamina ya se descontinuaron en Estados Unidos. La evidencia disponible no apoya el uso aislado de estos fármacos si no se acompaña de un programa más amplio que destaque el ejercicio y modificaciones de la dieta.

TRASTORNO DE HIPERACTIVIDAD CON DÉFICIT DE LA ATENCIÓN. El ADHD, que suele manifestarse por primera vez en la niñez, se caracteriza por actividad motora excesiva, dificultad para conservar la atención e impulsividad.

En el tratamiento del ADHD se han utilizado diversos fármacos estimulantes y están indicados en particular en casos moderados a graves. En niños con ADHD, el *metilfenidato* es eficaz y es la intervención más común; el tratamiento puede iniciarse con 5 mg en la mañana y en el almuerzo, que se incrementan de manera gradual en un periodo de semanas según sea la respuesta juzgada por los padres, maestros y el médico. Por lo general, la dosis diaria total no debe exceder de 60 mg. La acción del metilfenidato es corta y, en consecuencia, la mayoría de los niños requiere dos a tres dosis al día. Las preparaciones de liberación sostenida de *dextroanfetamina*, *metilfenidato*, *clorhidrato de metilfenidato*, *dexmetilfenidato* y *anfetamina* pueden usarse una vez al día en niños y adultos. La *lisdexanfetamina* puede administrarse una vez al día y existe una formulación transdérmica de metildenidato para uso diurno. Los posibles efectos secundarios de estos compuestos incluyen insomnio, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso que pueden acompañarse de supresión del crecimiento en los niños. Se aprobó ya una formulación de liberación sostenida de *guanfacina*, un agonista del receptor α_{2A}, para uso en niños (seis a 17 años de edad) como tratamiento del ADHD.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Los *antagonistas* de los receptores adrenérgicos inhiben la interacción de NE, EPI y otros fármacos simpaticomiméticos con los receptores α y β (figura 12-3). En el capítulo 8 se presenta material de apoyo adicional. Los compuestos que bloquean los receptores para dopamina se describen en el capítulo 13.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α

El receptor adrenérgico α_1 media la contracción de músculo liso arterial y venoso y músculo liso visceral. Los receptores α_2 participan en la supresión de los impulsos simpáticos, incrementan el tono vagal, facilitan la agregación plaquetaria, inhiben la liberación de NE y ACh de las terminaciones nerviosas y regulan los efectos metabólicos (p. ej., supresión de la secreción de insulina e inhibición de la lipólisis) y la contracción de algunas arterias y venas.

Algunos de los efectos clínicos más importantes de los agonistas del receptor α son los del aparato cardiovascular. Los antagonistas del receptor α tienen un amplio espectro de especificidades farmacológicas y poseen estructuras químicas heterogéneas. Algunos de estos fármacos tienen afinidades muy distintas por los receptores α_1 y α_2. En fecha reciente se dispone de compuestos que diferencian entre los diversos subtipos de un receptor particular; por ejemplo, la tamsulosina tiene mayor potencia en los receptores α_{1A} que en los α_{1B}.

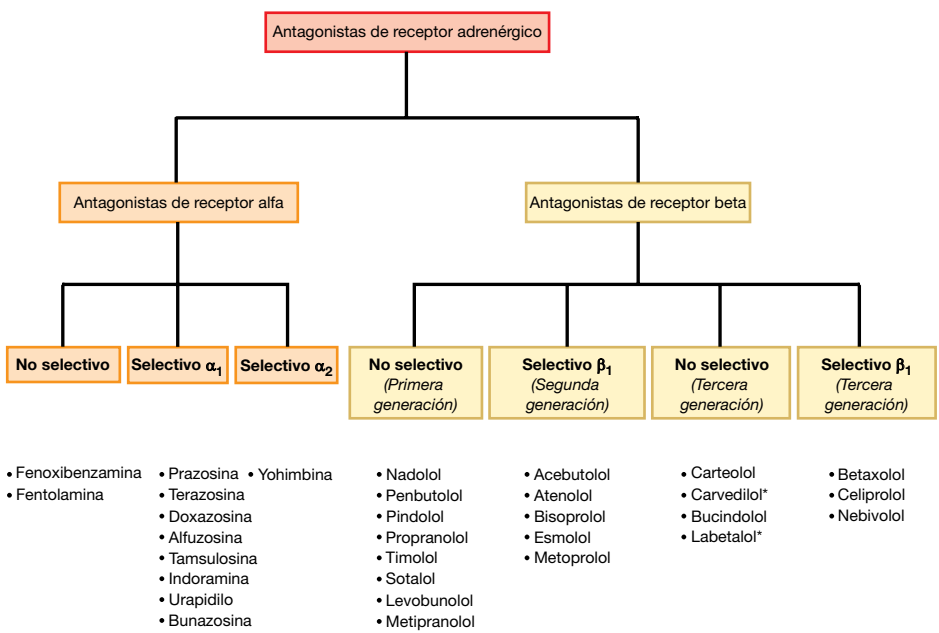


Figura 12-3 *Clasificación de los antagonistas de los receptores adrenérgicos.* Los fármacos indicados con un asterisco (*) también bloquean a receptores α_1.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES α_1

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS GENERALES. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 inhibe la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas; puede ocurrir vasodilatación en los vasos arteriolares de resistencia y las venas. El resultado es una caída de la presión arterial por disminución de la resistencia periférica; la magnitud de estos efectos depende de la actividad del sistema nervioso simpático al tiempo que se administra el antagonista, y es menor en sujetos en posición supina que en aquéllos en posición erguida. Para la mayoría de los antagonistas de los receptores α, los reflejos barorreceptores que incrementan la frecuencia y el gasto cardiacos, así como la retención de líquidos, se oponen al descenso de la presión arterial (efectos inhibidos en grado extenso por los antagonistas β). Estos reflejos compensadores son excesivos si el antagonista también bloquea a los receptores α_2 en las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas, lo cual aumenta la liberación de NE y la estimulación de los receptores β_1 postsinápticos en el corazón y en las células yuxtaglomerulares (capítulo 8). El bloqueo de los receptores α_1 puede aliviar algunos de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). La próstata y los tejidos de las vías urinarias tienen una elevada proporción de receptores α_{1A}.

COMPUESTOS DISPONIBLES

PRAZOSINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS. Debido en parte a su mayor selectividad por el receptor α_1, esta clase de antagonistas del receptor α tienen mayor utilidad clínica y ya casi han sustituido a los antagonistas α no selectivos de tipo haloalquilamina (p. ej., fenoxibenzamina) e imidazolina (p. ej., fentolamina). La prazosina es el antagonista selectivo α_1 prototípico.

La afinidad de la prazosina por los receptores adrenérgicos α_1 es alrededor de 1 000 la de los receptores adrenérgicos α_2; la prazosina tiene potencias similares en los subtipos α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. La prazosina, doxazosina y tamsulosina se utiliza con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión (capítulo 27).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los principales efectos de la prazosina resultan del bloqueo de los receptores α_1 en arteriolas y venas, lo cual conduce a una caída de la resistencia vascular periférica y el retorno venoso al corazón. A diferencia de lo que ocurre con muchos vasodilatadores, la administración de prazosina casi nunca eleva la frecuencia cardiaca. Asimismo, reduce la precarga cardiaca y ejerce un pequeño efecto en el gasto y frecuencia cardiacos. También puede actuar en el SNC al suprimir impulsos simpáticos eferentes. La prazosina y los fármacos relacionados disminuyen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos, en tanto que aumentan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La *prazosina* se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad de 50 a 70% y concentraciones plasmáticas máximas 1 a 3 h después de una dosis oral. Este fármaco mantiene un alto porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas y sólo 5% circula libre; las enfermedades que modifican la concentración de estas proteínas (p. ej., procesos inflamatorios) pueden cambiar la fracción libre. El compuesto se metaboliza en el hígado y una proporción pequeña se elimina sin cambio por los riñones. La semivida en plasma es de ~ 3 h. La dosis inicial debe ser de 1 mg, por lo general al acostarse por la noche. La dosis se incrementa con base en la presión sanguínea. En el tratamiento para BPH, ajeno a lo indicado en la etiqueta, casi siempre se usan dosis de 1 a 5 mg dos veces al día.

TERAZOSINA. Este fármaco es un análogo estructural del fármaco anterior y es menos potente, pero conserva una gran especificidad por los receptores α_1; la terazosina no distingue entre los receptores α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. La terazosina es más hidrosoluble que la prazosina y tiene una biodisponibilidad mayor (> 90%), una semivida más larga (~ 12 h) y acción más prolongada a las dosis habituales (> 18 h). La terazosina y la doxazosina inducen apoptosis en las células de músculo liso prostático y esta acción suele disminuir los síntomas que acompañan a la hipertrofia benigna de la próstata (BPH). Al parecer, este efecto apoptótico de la terazosina y la doxazosina se relaciona con la molécula quinazolina y no con el antagonismo del receptor α_1. Se recomienda una dosis inicial de 1 mg. Las dosis se aumentan según sea la respuesta terapéutica; a fin de obtener un efecto máximo en la BPH, quizá se requieran 10 mg diarios.

DOXAZOSINA. La *doxazosina*, un análogo estructural de la prazosina, es un antagonista α_1 muy selectivo, aunque no lo es entre los subtipos de los receptores α_1. Tiene semivida larga (~ 20 h) y acción prolongada (36 h). La biodisponibilidad y el grado de metabolismo de la doxazosina y la prazosina son similares. La doxazosina se administra al inicio en dosis de 1 mg en el tratamiento de la BPH o la hipertensión. En la terapéutica prolongada de la BPH, la doxazosina puede tener acciones beneficiosas relacionadas con la apoptosis.

ALFUZOSINA. La *alfuzosina* es un antagonista del receptor α_1 con afinidad similar por todos los subtipos del receptor α_1. Se usa en el tratamiento de la BPH, pero no en el de la hipertensión. Su biodisponibilidad es ~ 64%; tiene una semivida de 3 a 5 h. Este compuesto es sustrato de CYP3A4. La dosis recomendada es una tableta de liberación extendida de 10 mg diarios, después de la misma comida cada día.

TAMSULOSINA. La *tamsulosina* es un antagonista del receptor α_1 con cierta selectividad por los subtipos α_{1A} y α_{1D}, en comparación con el subtipo α_{1B}, y favorece el bloqueo de los primeros en la próstata. La tamsulosina es eficaz en el tratamiento de la BPH con poco efecto sobre la presión arterial. Se absorbe bien, tiene una semivida de 5 a 10 h y es objeto de metabolismo extenso por las CYP. Este fármaco puede administrarse a una dosis inicial de 0.4 mg. Un efecto adverso de la tamsulosina es la eyaculación anormal.

SILODOSINA. La *silodosina* muestra selectividad por el receptor α_{1A} en detrimento del α_{1B}. La UGT2B7 la metaboliza; la coadministración con inhibidores de esta enzima (p. ej., probenecid, ácido valproico, fluconazol) incrementa la exposición sistémica a la silodosina. Este compuesto está aprobado para el tratamiento de la BHP. Su principal efecto adverso es la eyaculación retrógrada (28% de los sujetos tratados). Está disponible en cápsulas de 4 y 8 mg.

EFECTOS SECUNDARIOS

Un efecto adverso de la prazosina y sus congéneres es el de la primera dosis; 30 a 90 min después de la dosis inicial pueden aparecer hipotensión postural marcada y síncope. El riesgo del fenómeno de primera dosis se reduce al mínimo al limitar la dosis inicial (p. ej., 1 mg al acostarse), aumentar las dosis con lentitud e introducir con cautela fármacos antihipertensores adicionales. Los efectos secundarios inespecíficos (p. ej., cefalea, mareo y astenia) rara vez limitan el tratamiento con prazosina.

USOS TERAPÉUTICOS

Hipertensión. La prazosina y sus congéneres se utilizan en el tratamiento de la hipertensión (capítulo 27).

Insuficiencia cardiaca congestiva. Los agonistas del receptor α se han usado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, pero no son los fármacos de elección.

Hiperplasia prostática benigna (BPH). Los síntomas de BPH son obstrucción uretral que conduce a debilidad del chorro, frecuencia urinaria y nocturia. Los receptores α_1 del músculo trígono de la vejiga y la uretra contribuyen a la resistencia a la eliminación de orina; la prazosina lo reduce. La *finasterida* y la *dutasterida*, que inhiben la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (capítulo 41), reducen el volumen de la próstata en algunos pacientes, se han aprobado como monoterapia y en combinación con antagonistas del receptores α. Los antagonistas selectivos de los receptores α_1 son eficaces en la BPH porque relajan el músculo liso en el cuello vesical, la cápsula de la próstata y la uretra prostática. El tratamiento de combinación con doxazosina y finasterida disminuye mucho más el riesgo de progresión clínica total de la BPH que el tratamiento con cualquiera de los fármacos individuales. Es menos probable que la tamsulosina a la dosis recomendada de 0.4 mg diarios y la silodosina a 0.8 mg causen hipotensión ortostática que los otros compuestos. En la próstata humana el subtipo de receptor α_1 predominante es el α_{1A}.

Otros trastornos. La prazosina puede reducir la frecuencia de vasospasmo digital en sujetos con enfermedad de Raynaud; sin embargo, se desconoce su eficacia relativa comparada con la de los bloqueadores del conducto del calcio. La prazosina puede ejercer cierto beneficio en personas con otros trastornos vasospásticos. La prazosina puede ser útil en el tratamiento de trastornos vasospásticos y en pacientes con insuficiencia valvular mitral o aórtica (quizá por la disminución de la poscarga).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_2

La activación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de NE y cotransmisores de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. La activación de los receptores α_2 en la región pontobulbar del SNC inhibe la actividad del sistema nervioso simpático y conduce a un descenso de la presión arterial. En consecuencia, el bloqueo de los receptores periféricos α_2 con antagonistas selectivos como la *yohimbina* aumenta los impulsos simpáticos eferentes y potencia la liberación de NE. Los antagonistas que bloquean en forma simultánea a receptores α_1 tienen efectos similares en los impulsos simpáticos eferentes y la liberación de NE, pero se previene el incremento neto de la presión arterial por inhibición de la vasoconstricción.

Aunque ciertos lechos vasculares contienen receptores α_2 que producen contracción del músculo liso, estos receptores se estimulan de manera preferente mediante las catecolaminas circulantes, mientras que los receptores α_1 se activan con la norepinefrina liberada de las fibras nerviosas simpáticas. Se desconoce el papel fisiológico de los receptores vasculares α_2 en la regulación del flujo sanguíneo en varios lechos vasculares. Los receptores α_2 contribuyen a la contracción del músculo liso en la vena safena humana, mientras que los receptores α_1 son más activos en las venas dorsales de la mano. Los efectos de los antagonistas del receptor α_2 en el aparato cardiovascular están dominados por las acciones en el CNS y las terminaciones nerviosas simpáticas.

YOHIMBINA. La yohimbina es un antagonista competitivo selectivo por los receptores α_2. Este compuesto entra al SNC, donde eleva la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca; también intensifica la actividad motora y causa temblores. Además, contrarresta los efectos de la serotonina.

Antes se empleaba en el tratamiento de la disfunción sexual masculina. Algunos estudios sugieren que la yohimbina también puede ser útil en la neuropatía diabética y la hipotensión postural. En Estados Unidos, la yohimbina puede adquirirse como complemento dietético, pero está prohibido indicar en la etiqueta que aumenta el deseo o el desempeño sexual.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α NO SELECTIVOS: FENOXIBENZAMINA Y FENTOLAMINA

La *fenoxibenzamina* y la *fentolamina* son antagonistas no selectivos del receptor α. La fenoxibenzamina produce un antagonismo irreversible y la fentolamina causa antagonismo competitivo.

Ambos compuestos inducen un descenso progresivo de la resistencia periférica, aumento del gasto cardiaco (debido en parte a la estimulación nerviosa simpática refleja) y mayor liberación de NE del nervio simpático cardiaco a causa del antagonismo de los receptores α_2 presinápticos. La hipotensión postural, una manifestación relevante acompañada de taquicardia refleja que puede desencadenar arritmias, limita en gran medida el uso de estos fármacos en el tratamiento de la hipertensión esencial. Los antagonistas selectivos α_1 sustituyeron a los bloqueadores α antiguos en el tratamiento de la hipertensión esencial. La fenoxibenzamina y la fentolamina aún se comercializan para usos especializados.

Usos terapéuticos. La fenoxibenzamina se utiliza en el tratamiento de los feocromocitomas, tumores de la médula suprarrenal y neuronas simpáticas que secretan cantidades enormes de catecolaminas. Se indica casi siempre para el tratamiento de pacientes programados para la extirpación quirúrgica del tumor. El tratamiento estándar consiste en iniciar la fenoxibenzamina (en dosis de 10 mg dos veces al día) una a tres semanas antes de la operación, con incrementos de la dosis cada tercer día hasta lograr el efecto deseado en la presión arterial. En personas con feocromocitoma inoperable o maligno tal vez se requiera tratamiento prolongado con este compuesto. En algunos individuos, sobre todo en aquéllos con enfermedad maligna, la administración de metirosina, un inhibidor competitivo de la tirosina hidroxilasa, puede ser un adyuvante útil (capítulo 8). En el tratamiento del feocromocitoma también se utilizan antagonistas de los receptores β, pero sólo después de administrar un antagonista de los receptores α.

La fentolamina puede usarse en el control de la hipertensión por corto tiempo en pacientes con feocromocitoma. La fentolamina se ha administrado de forma local para prevenir la necrosis de la piel consecutiva a la extravasación inadvertida de un agonista de los receptores α.

Toxicidad y efectos secundarios. La hipotensión es el principal efecto adverso de la fenoxibenzamina y la fentolamina. Además, la estimulación cardiaca refleja puede causar taquicardia alarmante, arritmias y episodios isquémicos cardiacos, incluido el infarto miocárdico. Puede haber inhibición reversible de la eyaculación por su efecto sobre la contracción del músculo liso del conducto deferente y los conductos eyaculadores. La fenoxibenzamina es mutágeno en la prueba de Ames.

OTROS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α

Alcaloides del cornezuelo del centeno. Los alcaloides del cornezuelo del centeno fueron los primeros antagonistas del receptor adrenérgico que se descubrieron. La información sobre estos compuestos se encuentra en el capítulo 13.

INDORAMINA. La *indoramina* es un antagonista α_1 competitivo que también antagoniza los efectos en los receptores H_1 y 5-HT. A través del antagonismo α_1, este fármaco reduce la presión arterial con mínima taquicardia y la incidencia de ataques del fenómeno de Raynaud. Los efectos secundarios comprenden sedación, xerostomía y falta de eyaculación. La indoramina no está disponible en Estados Unidos.

KETANSERINA. Este fármaco, un antagonista de los receptores 5-HT y α_1, no está disponible en Estados Unidos; se revisa en el capítulo 13.

URAPIDILO. El *urapidilo* es un antagonista selectivo del receptor α_1 que no está disponible en el mercado de Estados Unidos. En apariencia, el bloqueo de los receptores α_1 periféricos es la principal causa de la hipotensión que causa este compuesto, aunque también ejerce efectos en el SNC.

BUNAZOSINA. Es un antagonista selectivo α_1 de la quinazolina, el cual disminuye la presión arterial en pacientes hipertensos. La bunazosina no existe en Estados Unidos.

NEUROLÉPTICOS. La clorpromazina, el haloperidol y otros neurolépticos de tipo fenotiazina y la butirofenona bloquean en forma notable a los receptores α y D_2.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los antagonistas β pueden distinguirse por las siguientes propiedades:

- Especificidad relativa por los receptores β_1 sobre los β_2.
- Actividad simpaticomimética intrínseca.
- Capacidad para bloquear a receptores α.
- Diferencias en la liposolubilidad.
- Capacidad para inducir vasodilatación.
- Propiedades farmacocinéticas.

Los antagonistas adrenérgicos β pueden clasificarse en no selectivos de subtipo (primera generación), selectivos β_1 (segunda generación) y selectivos no de subtipo y de subtipo *con acciones cardiovasculares adicionales* (tercera generación). Estos últimos fármacos poseen propiedades cardiovasculares adicionales (sobre todo vasodilatación) que parecen no vinculadas con el bloqueo β. El cuadro 12-3 resume las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas importantes de los antagonistas del receptor β.

Varios antagonistas del receptor β también tienen actividad anestésica local o sensibilizadora de la membrana, independiente del bloqueo β. Estos fármacos incluyen propranolol, acebutolol y carvedilol. El pindolol, metoprolol, betaxolol y labetalol poseen ligeros efectos estabilizadores de membrana.

Cuadro 12-3

Propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de fármacos bloqueadores de los receptores β.

FÁRMACO	ACTIVIDAD ESTABILIZADORA DE MEMBRANA	ACTIVIDAD AGONISTA INTRÍNSECA	LIPOSOLUBILIDAD	ABSORCIÓN (%)	BIODISPONIBILIDAD ORAL (%)	$t_{1/2}$ EN PLASMA (h)
Bloqueadores β no selectivos típicos: primera generación						
Nadolol	0	0	Baja	30	30 a 50	20 a 24
Penbutolol	0	+	Alta	~ 100	~ 100	~ 5
Pindolol	+	+++	Baja	> 95	~ 100	3 a 4
Propranolol	++	0	Alta	< 90	30	3 a 5
Timolol	0	0	Baja a moderada	90	75	4
Bloqueadores β selectivos β_1: segunda generación						
Acebutolol	+	+	Baja	90	20 a 60	3 a 4
Atenolol	0	0	Baja	90	50 a 60	6 a 7
Bisoprolol	0	0	Baja	≤ 90	80	9 a 12
Esmolol	0	0	Baja	NA	NA	0.15
Metoprolol	+[a]	0	Moderada	~ 100	40 a 50	3 a 7
Bloqueadores β no selectivos con acciones adicionales: tercera generación						
Carteolol	0	++	Baja	85	85	6
Carvedilol	++	0	Moderada	> 90	~ 30	7 a 10
Labetalol	+	+	Baja	> 90	~ 33	3 a 4
Bloqueadores β selectivos β_1 con acciones adicionales: tercera generación						
Betaxolol	+	0	Moderada	> 90	~ 80	15
Celiprolol	0	+	Baja	~ 74	30 a 70	5
Nebivolol	0	0	Baja	NA	NA	11 a 30

[a] *Detectable sólo a dosis mucho mayores que las necesarias para el bloqueo β.*

APARATO CARDIOVASCULAR. Los principales efectos terapéuticos de los antagonistas de los receptores β se observan en el aparato cardiovascular. Es importante distinguir estos efectos en personas normales de aquéllos en sujetos con enfermedad cardiovascular, como hipertensión o isquemia del miocardio.

Debido a que las catecolaminas ejercen acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas, los antagonistas β disminuyen la frecuencia cardiaca y la contractilidad del miocardio. Cuando la estimulación tónica de los receptores β es baja, este efecto es, de manera correspondiente, moderado. Sin embargo, cuando se activa el sistema nervioso simpático, por ejemplo durante el ejercicio o el estrés, los antagonistas de los receptores β atenúan el incremento esperado de la frecuencia cardiaca. La administración de antagonistas de los receptores β por un tiempo corto disminuye el gasto cardiaco; la resistencia periférica aumenta en proporción para conservar la presión arterial como resultado del bloqueo de los receptores β_2 vasculares y los reflejos compensadores, tal y como un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, que conduce a la activación de los receptores β vasculares. Con el uso prolongado de antagonistas de los receptores β, regresa la resistencia periférica total a los valores iniciales o disminuye en pacientes con hipertensión. Con antagonistas β que también son antagonistas de los receptores α_1 (p. ej., labetalol, carvedilol, bucindolol) se mantiene el gasto cardiaco con una caída mayor de la resistencia periférica.

Los antagonistas de los receptores β tienen efectos importantes sobre el ritmo y la automaticidad del corazón, a lo que es probable que contribuya el bloqueo de los receptores β_1 y β_2. Los antagonistas β reducen la frecuencia sinusal y la tasa espontánea de despolarización de marcapasos ectópicos, desaceleran la conducción en las aurículas y el nódulo AV, e incrementan el periodo refractario funcional de este último.

ACTIVIDAD COMO ANTIHIPERTENSIVOS. Los antagonistas de los receptores β no suelen reducir la presión arterial en sujetos normotensos pero sí en los hipertensos. Un posible mecanismo contribuyente es la disminución de la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares estimulada por los receptores β_1 (capítulo 26). Debido a que los receptores β presinápticos aumentan la liberación de NE de las neuronas simpáticas, una posible respuesta es una disminución de ésta por el bloqueo de los receptores β. La administración prolongada de estos fármacos a individuos hipertensos disminuye al final la resistencia vascular periférica.

Algunos antagonistas β tienen efectos adicionales que pueden contribuir a su capacidad para reducir la presión sanguínea. Estos fármacos producen vasodilatación periférica; las propiedades propuestas como contribuyentes a este efecto incluyen la síntesis de NO, activación de los receptores β_2, bloqueo de los receptores α_1, bloqueo de la entrada de Ca^{2+}, abertura de los conductos de K^+ y actividad antioxidante (cuadro 12-4 y figura 12-4). Estos mecanismos parecen contribuir a los efectos antihipertensivos porque intensifican la hipotensión, aumentan el flujo sanguíneo periférico y reducen la poscarga. También se ha observado que el celiprolol y nebivolol producen vasodilatación y por tanto reducen la precarga.

El propranolol y otros antagonistas de los receptores β no selectivos inhiben la vasodilatación causada por el isoproterenol y aumentan la respuesta presora a la EPI. Esta acción es importante en enfermos con feocromocitoma, en quienes sólo deben utilizarse antagonistas de receptores β después de establecer un bloqueo adecuado de los receptores α.

Cuadro 12-4

Antagonistas de los receptores β de tercera generación con mecanismos de vasodilatación adicionales.

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO	AGONISMO DE RECEPTOR β_2	ANTAGONISMO DE RECEPTOR α_1	BLOQUEO DE LA ENTRADA DE CA^{2+}	ABERTURA DEL CONDUCTO DEL K^+	ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE
Celiprolol[a] Nebivolol Carteolol Bopindolol[a] Nipradilol[a]	Celiprolol[a] Carteolol Bopindolol[a]	Carvedilol Bucindolol[a] Bevantolol[a] Nipradilol[a] Labetalol	Carvedilol Betaxolol Bevantolol[a]	Tilisolol[a]	Carvedilol

[a] *No disponible en la actualidad en Estados Unidos, donde se investiga el uso de la mayor parte.*

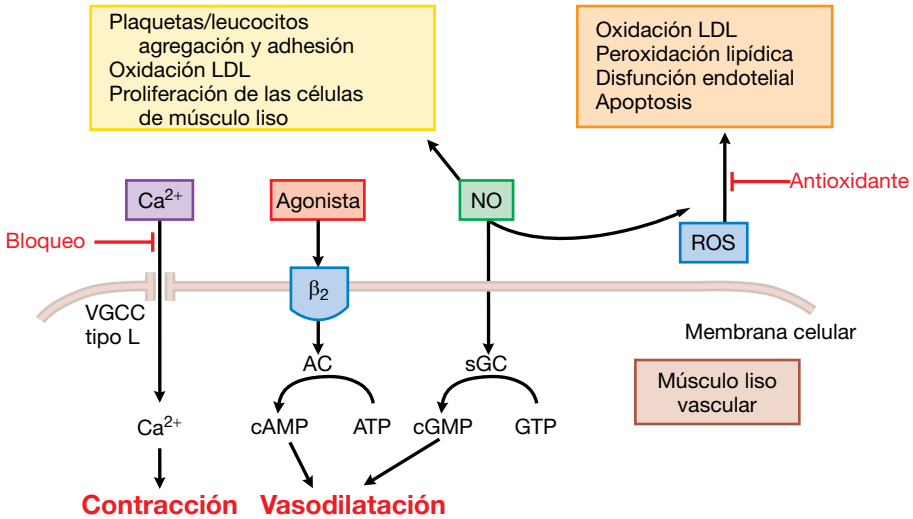


Figura 12-4 *Mecanismos de acciones de base de los bloqueadores β vasodilatadores en los vasos sanguíneos.* (ROS, especies de oxígeno reactivo; sGC, guanililciclasa soluble; AC, adenilato ciclasa; VGCC tipo L, conducto del Ca^{2+} controlado por voltaje tipo L.) (Modificada con autorización de Toda N. Vasodilating β-adrenoreceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther*, 2003;100:215-234. Copyright © Elsevier.)

APARATO RESPIRATORIO. Los antagonistas de los receptores β no selectivos como el propranolol bloquean a los receptores β_2 en el músculo liso bronquial, con poco efecto en la función pulmonar en personas normales. En pacientes con COPD, este bloqueo puede dar lugar a una broncoconstricción que pone en peligro la vida. Aunque es menos probable que los antagonistas selectivos β_1 o los antagonistas con actividad simpaticomimética intrínseca aumenten la resistencia de las vías respiratorias que el propranolol, estos compuestos sólo deben utilizarse con gran cautela, si acaso se usan, en pacientes con enfermedades broncospásticas.

EFECTOS METABÓLICOS. Las catecolaminas promueven la glucogenólisis y desplazan la glucosa en respuesta a la hipoglucemia. Los bloqueadores β no selectivos pueden retrasar la recuperación de la hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina), pero rara vez en la de tipo 2. Los antagonistas de los receptores β pueden interferir con los efectos contrarreguladores de las catecolaminas secretadas durante la hipoglucemia al reducir la percepción de síntomas, como temblor, taquicardia y nerviosismo. En consecuencia, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β deben utilizarse con gran cautela en sujetos con diabetes lábil y reacciones hipoglucémicas frecuentes; si es necesario emplear un antagonista β, es preferible uno selectivo β_1.

Los antagonistas de los receptores β pueden atenuar la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. Los antagonistas de los receptores β no selectivos reducen de manera consistente el colesterol HDL, aumentan el colesterol LDL e incrementan los triglicéridos. En contraste, los antagonistas selectivos β_1, incluidos celiprolol, carteolol, nebivolol, carvedilol y bevantolol, mejoran el perfil de lípidos séricos de pacientes dislipidémicos. El propranolol y el atenolol aumentan los triglicéridos, en tanto que el celiprolol, carvedilol y carteolol los reducen en plasma. A diferencia de los bloqueadores β típicos, que disminuyen la sensibilidad a la insulina, los antagonistas vasodilatadores de los receptores β (p. ej., celiprolol, nipradilol, carteolol, carvedilol y dilevalol) acentúan la sensibilidad a la insulina en personas con resistencia a esta hormona.

Otros efectos. Los antagonistas de los receptores β bloquean el temblor inducido por las catecolaminas e inhiben la desgranulación de las células cebadas por las catecolaminas.

EFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES

Los efectos secundarios más frecuentes de los antagonistas del receptor β derivan de las consecuencias farmacológicas del bloqueo de los receptores β. El bloqueo del receptor β puede causar o exacerbar la insuficiencia cardiaca en pacientes en los que estaba compensada, infarto miocárdico agudo o cardiomegalia. No obstante, hay evidencia convincente de que la administración crónica de los antagonistas del

receptor β es eficaz para prolongar la vida como tratamiento de la insuficiencia cardiaca en algunos individuos (capítulo 28). El uso de antagonistas del receptor adrenérgico β está contraindicado en pacientes con asma, COPD, bradicardia sinusal y estado de choque cardiógeno.

La bradicardia es una respuesta normal al bloqueo β. Sin embargo, en enfermos con defectos parciales o completos de la conducción AV, los antagonistas β pueden ocasionar bradiarritmias que ponen en peligro la vida. *La suspensión súbita de los antagonistas del receptor β después del tratamiento prolongado puede agravar la angina y aumentar el riesgo de muerte.* Un efecto adverso sustancial de los antagonistas del receptor β se debe al bloqueo de los receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Como la selectividad de los bloqueadores β actuales por el receptor β_1 es discreta, estos fármacos deben evitarse en lo posible en pacientes asmáticos. Como se indicó antes, el bloqueo β puede amortiguar la percepción de la hipoglucemia en los enfermos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las sales de aluminio, la colestiramina y el colestipol reducen la absorción de los bloqueadores β. Los fármacos como el difenilhidantoinato, rifampicina y fenobarbital, así como el tabaquismo, inducen las enzimas hepáticas de biotransformación, y disminuyen las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del receptor β. La cimetidina y la hidralazina aumentan la biodisponibilidad del propranolol y el metoprolol porque afectan el flujo sanguíneo hepático. Los antagonistas del receptor β pueden alterar la eliminación de la lidocaína. Los efectos antihipertensivos de los antagonistas del receptor β pueden contrarrestarse con la indometacina y otros NSAID (capítulo 34).

USOS TERAPÉUTICOS

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. Los antagonistas del receptor β se indican a menudo en el tratamiento de la hipertensión, angina y síndromes coronarios agudos, así como en la insuficiencia cardiaca (capítulos 27 y 28). Estos fármacos también se usan con frecuencia en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares (capítulo 29).

Los antagonistas del receptor β, en particular el propranolol, se prescriben en el tratamiento de la miocardiopatía obstructiva hipertrófica. El propranolol es útil para aliviar la angina, palpitaciones y síncope en personas con este trastorno. Los bloqueadores β también atenúan la miocardiopatía inducida por catecolaminas en el feocromocitoma.

GLAUCOMA. Los antagonistas del receptor β son muy útiles en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

Hoy en día se dispone de seis fármacos: carteolol, betaxolol, levobunolol, metipranolol, timolol y levobetaxolol. Estos compuestos aminoran la producción de humor acuoso. El glaucoma y sus tratamientos se incluyen en el capítulo 64.

OTROS USOS. Los antagonistas del receptor β controlan muchos de los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo y son adyuvantes útiles para el tratamiento definitivo. Además, el propranolol inhibe la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina, efecto que puede ser independiente del bloqueo del receptor β (capítulo 39). El propranolol, timolol y metoprolol son efectivos en la profilaxis de la migraña. La taquicardia, temblores musculares y otras manifestaciones del aumento de la actividad simpática se reducen con los bloqueadores β.

ANTAGONISTAS NO SELECTIVOS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β

PROPRANOLOL

El propranolol interactúa con receptores β_1 y β_2 con la misma afinidad, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea a los receptores α.

Para el tratamiento de la hipertensión y la angina, la dosis oral inicial suele ser de 40 a 80 mg/día, que se incrementa hasta obtener la respuesta deseada (por lo general a < 320 mg/día). El propranolol también se emplea en las arritmias/taquicardias supraventriculares, arritmias/taquicardias ventriculares, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias causadas por digital, infarto miocárdico, feocromocitoma, temblor esencial y en la profilaxis de la migraña. También se ha utilizado propranolol en varias indicaciones no mencionadas en la etiqueta que incluyen temblores parkinsonianos (sólo el de liberación sostenida), acatisia inducida por antipsicóticos, hemorragia varicosa en la hipertensión portal y en el trastorno de ansiedad generalizado.

El propranolol es muy lipófilo, se absorbe casi por completo después de la administración oral y está sujeto a un metabolismo de primer paso considerable (metabolismo hepático durante el primer paso del fármaco a través de la circulación portal), de tal manera que sólo alrededor de 25% llega a la circulación sistémica. La diversidad individual en la depuración hepática del propranolol contribuye a la variabilidad de las concentraciones plasmáticas (~ 20×) después de su administración oral. La fracción extraída declina a medida que se aumenta la dosis. La biodisponi-

bilidad del propranolol puede incrementarse con el consumo concomitante de alimentos. El propranolol pasa con facilidad al sistema nervioso central. Se ha desarrollado una formulación de propranolol de liberación sostenida para mantener concentraciones terapéuticas en plasma durante 24 horas.

NADOLOL

El nadolol es un antagonista de acción prolongada con la misma afinidad por los receptores β_1 y β_2.

Una característica distintiva del nadolol es su semivida relativamente larga. Puede utilizarse para tratar la hipertensión y la angina de pecho. Los usos no indicados en la etiqueta han incluido profilaxis de migraña, temblores parkinsonianos y hemorragia varicosa en la hipertensión portal. Su semivida plasmática es de ~ 20 h. El fármaco se excreta en gran parte intacto en la orina; en consecuencia, puede acumularse en individuos con insuficiencia renal.

TIMOLOL

El timolol es un antagonista de los receptores β no selectivos de subtipo. Se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio agudo y profilaxis de migraña.

La formulación oftálmica de timolol, que se utiliza para tratamiento del glaucoma, puede absorberse de forma sistémica de manera amplia (capítulo 64) y causar efectos secundarios en pacientes susceptibles, como aquéllos con asma o insuficiencia cardiaca congestiva.

PINDOLOL

El pindolol es un antagonista no selectivo de los receptores β con actividad simpaticomimética intrínseca.

El pindolol tiene baja actividad estabilizadora de membrana y baja solubilidad en lípidos. Es un agonista parcial β débil; este fármaco es preferible como antihipertensivo en personas con reserva cardiaca disminuida o propensión a la bradicardia. Se emplea para tratar la angina de pecho y la hipertensión.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS SELECTIVOS β_1

METOPROLOL

El metoprolol es un antagonista selectivo β_1.

A pesar de su absorción gastrointestinal casi completa, la biodisponibilidad del metoprolol es relativamente baja (~ 40%) por su metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas son muy variables (hasta 17 veces) y quizá se relacionan con diferencias en la actividad hepática de la CYP2D6 determinadas de manera genética. La semivida del metoprolol (3 a 4 h) puede duplicarse en los metabolizadores pobres por la CYP2D6, que tienen un riesgo cinco veces más alto de efectos secundarios en comparación con los metabolizadores normales. Se dispone de una formulación de liberación extendida para la administración una vez al día.

La dosis inicial habitual en la hipertensión es de 100 mg/día. En ocasiones, el fármaco es efectivo cuando se administra una vez al día, aunque a menudo se divide en dos tomas. La dosis puede incrementarse a intervalos semanales hasta lograr el descenso óptimo de la presión sanguínea. El metoprolol suele utilizarse en dos dosis divididas para el tratamiento de la angina estable. Para la terapéutica inicial de pacientes con infarto agudo del miocardio se dispone de una formulación intravenosa de tartrato de metoprolol. El metoprolol casi siempre está contraindicado en el tratamiento del infarto miocárdico agudo en sujetos con frecuencia cardiaca < 45 latidos/min, bloqueo cardiaco mayor que el de primer grado (intervalo PR ≥ 0.24 s), presión arterial sistólica < 100 mmHg, o insuficiencia cardiaca moderada a grave. El metoprolol también es eficaz en la insuficiencia cardiaca crónica.

ATENOLOL

Este compuesto es un antagonista selectivo β_1.

El atenolol no se absorbe por completo (~ 50%) y la mayor parte se excreta sin cambios en la orina, con $t_{½}$ de eliminación cercana a 5 a 8 h. El fármaco se acumula en pacientes con insuficiencia renal y debe reducirse la dosis cuando la depuración de creatinina es < 35 ml/min. La dosis inicial de atenolol para el tratamiento de la hipertensión suele ser de 50 mg/día, una vez al día. Puede aumentarse la dosis diaria a 100 mg. Se ha demostrado que el atenolol es eficaz, combinado con un diurético, en individuos de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada.

ESMOLOL

El esmolol es un antagonista β_1 selectivo con inicio de acción rápido y efecto muy corto.

Se utiliza cuando se desea un bloqueo β de corta duración o en pacientes críticamente enfermos en quienes quizá sea necesario suspender el compuesto por los efectos secundarios de bradicardia, insuficiencia cardiaca o hipotensión. Se administra por vía intravenosa. El fármaco se hidroliza con rapidez mediante las esterasas de los eritrocitos y su $t_{½}$ es ~ 8 min. Los efectos máximos ocurren en el transcurso de 6 a 10 min de la administración de una dosis de carga, y hay una atenuación notoria del bloqueo β en el curso de 20 min tras suspender una infusión. Debido a que el esmolol se utiliza en casos de emergencia en los que se justifica el inicio inmediato del bloqueo β, típicamente se administra una dosis de carga parcial, seguida de una infusión continua del fármaco. Si no se observa un efecto terapéutico adecuado dentro de 5 min, se repite la misma dosis de carga seguida de una infusión de mantenimiento a una tasa mayor. Este proceso puede repetirse hasta obtener el punto final deseado (p. ej., frecuencia cardiaca o presión arterial más bajas).

ACEBUTOLOL. El acebutolol es un antagonista β_1 selectivo con cierta actividad simpaticomimética y estabilizadora de membrana intrínseca. Se absorbe bien y se somete a metabolismo de primer paso significativo hasta un metabolito activo, el *diacetolol*, que ejerce la mayor parte del efecto del fármaco. El acebutolol se ha usado en el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardiacas e infarto miocárdico agudo. La dosis inicial en la hipertensión es de 400 mg/día, que se administra en una o dos tomas. Las respuestas óptimas casi siempre se alcanzan con dosis de 400 a 800 mg/día (intervalo, 200 a 1 200 mg).

BISOPROLOL. El bisoprolol es un antagonista de los receptores β_1 altamente selectivo, aprobado para el tratamiento de la hipertensión. El compuesto puede considerarse una opción terapéutica estándar cuando se selecciona un bloqueante β para uso combinado con inhibidores de la ACE y diuréticos en enfermos con insuficiencia cardiaca crónica moderada a grave estable, y en el tratamiento de la hipertensión. Por lo general, el bisoprolol es bien tolerado; los efectos secundarios incluyen mareo, bradicardia, hipotensión y fatiga. Se elimina por excreción renal (50%) y metabolismo hepático (50%).

BETAXOLOL. El betaxolol es un antagonista selectivo del receptor β_1 con ligeras propiedades estabilizadoras de membrana. El betaxolol se usa en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y glaucoma. Casi siempre es muy tolerable y los efectos colaterales son leves y transitorios. En el glaucoma reduce la presión intraocular.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES β CON EFECTOS CARDIOVASCULARES ADICIONALES (BLOQUEADORES β DE TERCERA GENERACIÓN)

Algunos antagonistas adrenérgicos β tienen acciones vasodilatadoras adicionales que se llevan a cabo a través de diversos mecanismos que se resumen en el cuadro 12-4 y la figura 12-4.

LABETALOL

El labetalol es un antagonista competitivo de los receptores α_1 y β. Las propiedades farmacológicas del labetalol son complejas, debido a que cada isómero muestra diferente actividad relativa.

Las propiedades de la mezcla racémica incluyen bloqueo selectivo de los receptores α_1 (en comparación con el subtipo α_2), bloqueo de los receptores β_1 y β_2, actividad agonista parcial en los receptores β_2 e inhibición de la recaptación neuronal de NE (efecto parecido al de la cocaína) (capítulo 8). La potencia de bloqueo de los receptores β de la mezcla es de cinco a 10 veces mayor que la del bloqueo de los receptores α_1. Las acciones del labetalol en los receptores α_1 y β contribuyen a la disminución de la presión arterial que se observa en personas con hipertensión. El bloqueo de los receptores α_1 causa relajación del músculo liso arterial y vasodilatación, en particular en la posición erecta. El bloqueo β_1 contribuye a la disminución de la presión arterial, en parte porque bloquea la estimulación simpática refleja del corazón. Además, es posible que la actividad simpaticomimética intrínseca del labetalol en los receptores β_2 contribuya a la vasodilatación.

Se dispone de dos formas, una oral para el tratamiento de la hipertensión crónica, y otra formulación intravenosa para urgencias hipertensivas. El labetalol se ha acompañado de lesión hepática en un número limitado de pacientes.

CARVEDILOL

Este fármaco bloquea a los receptores β_1, β_2 y α_1 y también tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios. El carvedilol produce vasodilatación.

El compuesto es lipófilo en extremo y puede proteger a las membranas celulares de la peroxidación de los lípidos. En dosis altas bloquea los conductos de Ca^{2+}. Este fármaco no aumenta la densidad de receptores β. Mejora la función ventricular, reduce la mortalidad y morbilidad en sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva leve a grave. El carvedilol se absorbe con rapidez después de la administración oral y la concentración plasmática máxima se alcanza en 1 a 2 h. No existen cambios farmacocinéticos significativos en los ancianos con hipertensión y no es necesario modificar la dosis en personas con insuficiencia renal moderada a grave. Debido a su extenso metabolismo oxidativo en el hígado, la farmacocinética del carvedilol puede alterarse en gran medida por fármacos que inducen o inhiben la

oxidación. Éstos incluyen al inductor rifampicina y los inhibidores como la cimetidina, quinidina, fluoxetina y paroxetina.

BUCINDOLOL. El bucindolol es un antagonista β no selectivo de tercera generación con cierta propiedad de bloqueo de los receptores α_1. Asimismo, reduce la poscarga e incrementa el colesterol HDL plasmático, pero no afecta a los triglicéridos plasmáticos. El bucindolol se somete a metabolismo extenso en el hígado y tiene una $t_{½}$ ~ 8 h. Hay una nueva aplicación del fármaco en revisión en Estados Unidos.

CELIPROLOL. El celiprolol es un antagonista cardioselectivo de los receptores β, con efectos vasodilatadores y broncodilatadores débiles atribuidos a la actividad agonista parcial β_2. Puede bloquear a los receptores adrenérgicos α_2 periféricos, promover la producción de NO e inhibir el estrés oxidativo. La mayor parte permanece sin metabolizarse y se excreta sin cambios en la orina y heces. El celiprolol es seguro y efectivo para la hipertensión y la angina.

NEBIVOLOL. El nebivolol es un antagonista selectivo del receptor β_1, tiene actividad vasodilatadora mediada por el NO endotelial y está aprobado para el tratamiento de la hipertensión. El isómero *d* es el componente bloqueador β activo; el isómero *l* incrementa la síntesis de NO. Es lipófilo y la administración concomitante de nebivolol con clortalidona, hidroclorotiazida, teofilina o digoxina reduce la magnitud de su absorción. Es probable que el efecto vasodilatador dependiente de NO del nebivolol y su gran selectividad por el receptor adrenérgico β_1 contribuyan a la efectividad del fármaco y su mejor tolerabilidad (p. ej., menos fatiga y disfunción sexual) como antihipertensivo. Se metaboliza mediante CYP2D6.

OTROS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β. Existen muchos antagonistas del receptor adrenérgico β en el mercado como preparaciones oftálmicas para el tratamiento del glaucoma (capítulo 64).

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 13 5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina

La 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) y la dopamina (DA) tienen acciones prominentes en el sistema nervioso central (SNC) y la periferia. Hasta ahora hay 14 subtipos del receptor 5HT y cinco del receptor DA descritos mediante análisis farmacológico y clonación de cDNA. La disponibilidad de receptores clonados ha permitido el desarrollo de fármacos selectivos para los subtipos y la aclaración de las acciones de estos neurotransmisores en el plano molecular.

5-HIDROXITRIPTAMINA

La 5HT se encuentra en altas concentraciones en las células enterocromafines de todo el tubo digestivo, en los gránulos de almacenamiento de las plaquetas y tiene una distribución amplia en el SNC. La 5HT regula el músculo liso del aparato cardiovascular y el tubo digestivo, y fomenta la agregación plaquetaria.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE 5HT. La 5HT se sintetiza en una vía de dos pasos a partir de *triptófano* (figura 13-1).

El triptófano se transporta por mecanismos activos al cerebro mediante una proteína transportadora. La concentración de este aminoácido en el cerebro refleja su concentración plasmática y las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos que compiten por el mismo transportador. La *triptófano hidroxilasa*, la enzima que limita la velocidad en la vía sintética, convierte el triptófano en L-5-hidroxitriptófano; esta enzima no está regulada por la inhibición mediante el producto terminal. Por lo general, la triptófano hidroxilasa cerebral no se satura con el sustrato; por consiguiente, la concentración de triptófano en el cerebro influye en la síntesis de 5HT.

La *descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos* (AADC, *aromatic L-amino acid decarboxylase*) convierte el L-5-hidroxitriptófano en 5HT; esta enzima tiene una amplia distribución y gran especificidad por el sustrato. El producto obtenido, la 5HT, se acumula en gránulos secretores mediante un *transportador de monoamina vesicular* (VMAT2); la 5HT vesicular se libera por *exocitosis* de las *neuronas serotoninérgicas*. En el sistema nervioso, la acción de la 5HT liberada se termina con la captación neuronal mediante un transportador específico para 5HT (SERT), situado en la membrana de las terminaciones axónicas serotoninérgicas y en la membrana de las plaquetas. Este sistema de captación es el medio por el que las plaquetas adquieren 5HT, ya que carecen de las enzimas necesarias para la síntesis de 5HT. Los transportadores de amina son distintos del VMAT2, que concentra las aminas en vesículas de almacenamiento intracelular y es un transportador inespecífico de aminas, mientras que el transportador de 5HT es específico.

La principal vía metabólica de la 5HT comprende la desaminación oxidativa por la *monoamino oxidasa* (MAO), con la conversión subsiguiente del aldehído en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por la *aldehído deshidrogenasa* (figura 13-1). El 5-HIAA se elimina del cerebro mediante un proceso sensible al inhibidor de transporte inespecífico *probenecid*. El 5-HIAA del cerebro y sitios periféricos de almacenamiento y metabolismo de la 5HT se excreta por la orina junto con pequeñas cantidades de sulfato de 5-hidroxitritofol o conjugados de glucorónido. El rango de excreción urinaria de 5-HIAA en un adulto normal es de 2 a 10 mg/día. La ingestión de alcohol etílico origina cantidades elevadas de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido ($NADH_2$) (capítulo 23), que se desvía a 5-hidroxiindol acetaldehído de la vía oxidativa a la reductiva y tiende a incrementar la eliminación de 5-hidroxitriptofol y disminuye la excreción de 5-HIAA.

De las dos isoformas de la monoaminooxidasa (MAO, capítulo 8), la MAO-A metaboliza de manera preferente la 5HT y la norepinefrina. La dopamina y la triptamina se metabolizan por igual con ambas isoformas. Las neuronas contienen las dos isoformas de MAO, situadas sobre todo en la membrana externa de las mitocondrias. La MAO-B es la principal isoforma en las plaquetas, que contienen grandes cantidades de 5HT.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA SEROTONINA

MÚLTIPLES RECEPTORES DE 5HT

Los múltiples subtipos de receptores de 5HT comprenden la familia más grande de receptores de neurotransmisores conocida. Los subtipos de receptor de 5HT se expresan en distintos patrones, pero con

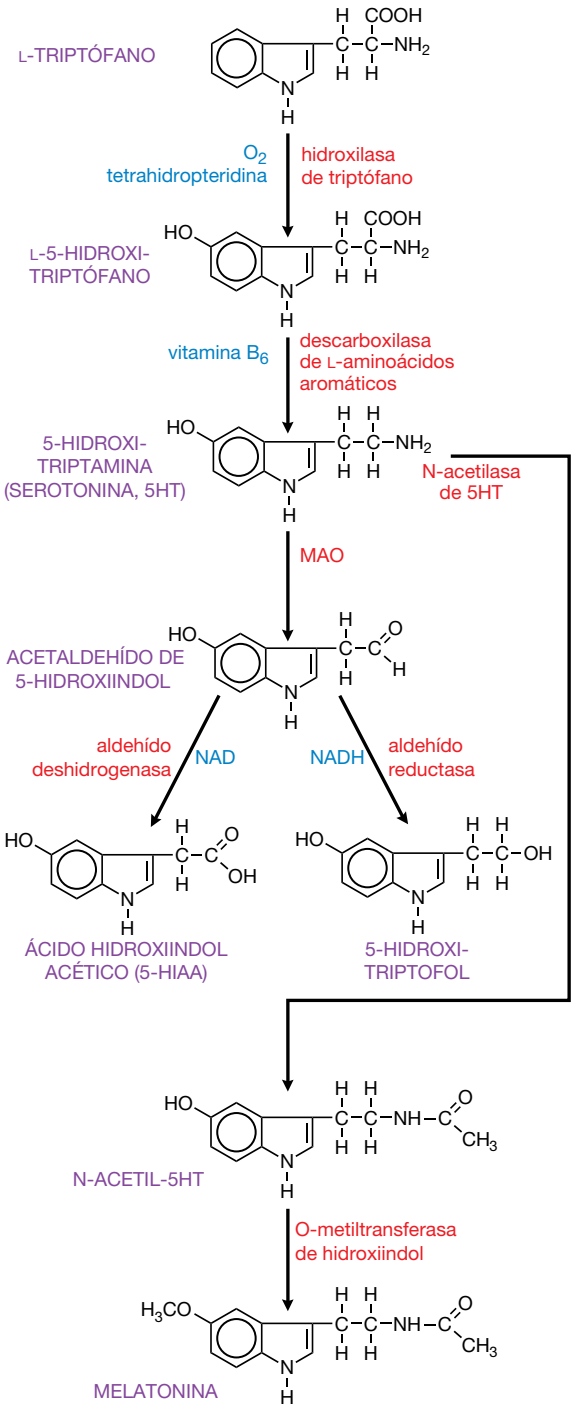


Figura 13-1 *Síntesis e inactivación de serotonina.* Las enzimas de síntesis se indican en letras *rojas* y los cofactores se muestran en *azul*.

frecuencia se superponen y se acoplan a diferentes mecanismos de señalización transmembrana (cuadro 13-1).

Cuatro de las siete familias del receptor 5HT tienen funciones definidas. Las familias de receptores $5HT_1$, $5HT_2$ y $5HT_{4-7}$ son miembros de la superfamilia de GPCR.

- La subfamilia del receptor $5HT_1$ tiene cinco integrantes, todos los cuales se unen de manera preferente con $G_{i/o}$ e inhiben la adenilil ciclasa.
- Los tres subtipos de receptores $5HT_2$ se acoplan con proteínas G_q/G_{11} y activan la vía PLC-DAG/IP_3-Ca^{2+}-PKC. Los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ también activan la fosfolipasa A_2, lo que induce la liberación de ácido araquidónico.

Cuadro 13-1

Subtipos de receptores de serotonina.

SUBTIPO	EFECTO DE SEÑALIZACIÓN	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	AGONISTA SELECTIVO	ANTAGONISTA SELECTIVO
$5HT_{1A}$	↓ AC	Núcleos del rafé Hipocampo	Autorreceptor	8-OH-DPAT	WAY 100135
$5HT_{1B}$ [a]	↓ AC	Subículo. globo pálido, sustancia negra	Autorreceptor	—	—
$5HT_{1D}$	↓ AC	Vasos sanguíneos craneales, globo pálido, sustancia negra	Vasoconstricción	Sumatriptán	—
$5HT_{1E}$	↓ AC	Corteza Estriado	—	—	—
$5HV_{1F}$ [b]	↓ AC	Cerebro y periferia	—	—	—
$5HT_{2A}$ [c]	↑ PLC, PLA_2	Plaquetas Músculo liso Corteza cerebral	Agregación, contracción, excitación neuronal	α-CH_3-5HT, DOI, MCPP	Ketanserina, LY53857
$5HT_{2B}$	↑ PLC	Fondo gástrico	Contracción	α-CH_3-5HT, DOI	LY53857
$5HT_{2C}$	↑ PLC, PLA_2	Plexo coroideo, hipotálamo	Producción de LCR, excitación neuronal	α-CH_3-5HT, DOI	LY53857, Mesulergina
$5HT_3$ [d]	Cationes	Nervios parasimpáticos, tracto solitario, área postrema	Excitación neuronal	2-CH_3-5HT	Ondansetrón Tropisetrón
$5HT_4$	↑ AC	Hipocampo Tubo digestivo	Excitación neuronal	Renzaprida	GR 113808
$5HT_{5A}$	↓ AC	Hipocampo	Desconocido	—	—
$5HT_{5B}$	Desconocido	—	Pseudogén	—	—
$5HT_6$	↑ AC	Hipocampo, núcleo estriado, núcleo accumbens	Excitación neuronal	—	SB 271046
$5HT_7$	↑ AC	Hipotálamo, hipocampo, tubo digestivo	Desconocido	5-CAT	

AC, adenilato ciclasa; PLC, fosfolipasa C; PLA_2, fosfolipasa A_2; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-(2-N,N-depropilamino)-tetralina; DOI, 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil) isopropilamina; MCPP, metaclorfenilpiperazina; MK212; 5-CAT, 5-carbosamino-triptamina.
[a] También se denomina $5HT_{1B}$. [b] También se llama $5HT_{1E}$. [c] Alias del receptor D, [d] conducto iónico regulado por 5HT, alias el receptor M.

- El receptor $5HT_3$ es el único receptor de neurotransmisor monoamina que funciona como conducto iónico operado por ligando. La activación de los receptores $5HT_3$ produce una despolarización desensibilizadora rápida mediada por la compuerta de cationes.
- Los receptores $5HT_4$ se acoplan con G_s para activar la adenilato ciclasa y aumentar el AMP cíclico intracelular.

Los subtipos de receptor $5HT_{1A}$ $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ también activan un conducto de K^+ operado por receptor e inhiben un conducto de CA^{2+} controlado por voltaje. El receptor $5HT_{1A}$ se encuentra en los núcleos del rafé del tronco encefálico, en los que actúa como un autorreceptor somatodendrítico inhibidor en los cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas (figura 13-2). El receptor $5HT_{1D/1B}$ funciona como un autorreceptor en los axones terminales, inhibiendo la liberación de 5-hidroxitriptamina (5HT). Los receptores $5HT_{1D}$, que se expresan en abundancia en la sustancia negra y los ganglios basales, pueden regular la velocidad de activación de las células que contienen dopamina (DA) y la liberación de esta última en las terminales axónicas.

Los receptores $5HT_{2A}$ tienen una distribución amplia en el SNC (sobre todo en las áreas de terminaciones serotoninérgicas, con alta densidad en las zonas prefrontal y parietal, y en la corteza somatosensitiva), así como en las plaquetas (figura 13-3) y en las células musculares lisas. El receptor $5HT_{2C}$ está vinculado con el control de la producción de líquido cefalorraquídeo, en el comportamiento alimenticio y el estado de ánimo.

Los receptores $5HT_3$ se localizan en terminales parasimpáticas del tubo digestivo, que incluye aferentes vagales y esplácnicas. En el SNC se encuentra una alta densidad de receptores $5HT_3$ en el núcleo del tracto solitario en el área postrema. Los receptores $5HT_3$ en el tubo digestivo y en el SNC participan en la respuesta emética, proporcionando una base anatómica para la propiedad antiemética de sus antagonistas.

En el SNC, los receptores $5HT_4$ se encuentran en neuronas de los colículos superior e inferior y en el hipocampo; en el tubo digestivo están localizados en neuronas del plexo mientérico, músculo liso y células secretoras. Se piensa que el receptor $5HT_4$ evoca la secreción en el tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico, lo que posiblemente explica la utilidad de las benzamidas procinéticas en los trastornos gastrointestinales (GI) (capítulo 46).

Se clonaron dos subtipos de receptores $5HT_5$: el receptor $5HT_{5A}$ inhibe la adenilato ciclasa; no se ha descrito el acoplamiento funcional del receptor $5HT_{5B}$ clonado. Otros dos receptores clonados, $5HT_6$ y $5HT_7$, están vinculados con la activación de la adenilato ciclasa. Los receptores $5HT_7$ intervienen en la relajación del músculo liso en el tubo digestivo y vascular. El antipsicótico atípico clozapina tiene una afinidad alta por receptores $5HT_6$ y $5HT_7$, pero se desconoce si ello se relaciona con la efectividad más amplia de la clozapina como antipsicótico (capítulo 16).

ACCIONES DE 5HT EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS

PLAQUETAS. Las plaquetas difieren de otros elementos formes de la sangre porque expresan mecanismos para la recaptación, almacenamiento y liberación endocitósica de 5HT, que no se sintetiza en ellas sino que es captada de la circulación y almacenada en gránulos secretorios mediante transporte activo, similar al de la recaptación y almacenamiento de la NA por terminales nerviosas simpáticas.

Por tanto, el transporte dependiente de Na^+ a través de la membrana plasmática de las plaquetas mediante el transportador de 5HT va seguido de captación mediada por VMAT2 hacia los gránulos de almacenamiento, lo que genera un

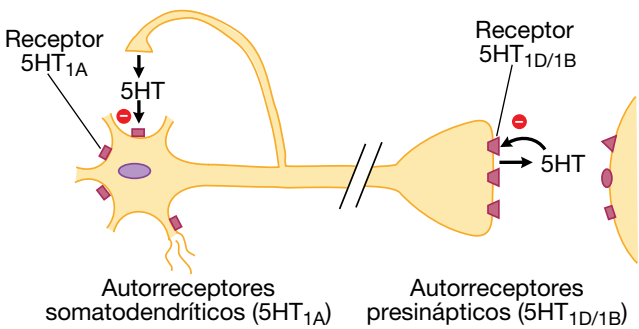


Figura 13-2 *Dos clases de autorreceptores de 5HT con localización diferencial.* Los autorreceptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos disminuyen las descargas de las células del rafé cuando se activan por la 5HT liberada de colaterales axónicas de las mismas neuronas o adyacentes. El subtipo de receptor del autorreceptor presináptico en las terminales axónicas en el prosencéfalo humano tiene diferentes propiedades farmacológicas y se ha clasificado como $5HT_{1D}$ o $5HT_{1B}$ en roedores; este receptor modula la liberación de 5HT. También se indican los receptores $5HT_1$ postsinápticos.

gradiente de 5HT de incluso 1 000:1, con una concentración interna de 0.6 M dentro de las vesículas de almacenamiento.

Cuando las plaquetas entran en contacto con el epitelio lesionado (capítulo 30), liberan sustancias que promueven la agregación plaquetaria y, de manera secundaria, liberan 5HT (figura 13-3). La 5HT se une a receptores $5HT_{2A}$ de las plaquetas y origina una respuesta de agregación débil que aumenta de manera notable por la presencia de colágeno. Si el vaso sanguíneo dañado se lesiona a una profundidad en la que se expone el músculo liso, la 5HT ejerce un efecto vasoconstrictor directo y, en consecuencia, contribuye a la hemostasia, que se incrementa por los autacoides que se liberan en forma local (tromboxano A_2, cininas y péptidos vasoactivos). Por el contrario, la 5HT interactúa con las células endoteliales para estimular la producción de NO y antagonizar su propia acción vasoconstrictora y también la vasoconstricción producida por otras sustancias que se liberan localmente.

APARATO CARDIOVASCULAR La respuesta clásica de los vasos sanguíneos a la 5HT es la contracción, en particular en las vasculaturas esplácnica, renal, pulmonar y cerebral. La 5HT induce varias respuestas cardiacas que resultan de la activación de múltiples subtipos de receptores de 5HT, la estimulación o inhibición de la actividad nerviosa autónoma o la dominacia de respuestas reflejas a la 5HT.

En consecuencia, la 5HT tiene acciones inotrópica y cronotrópica positivas que pueden ser atenuadas por la estimulación simultánea de nervios aferentes de barorreceptores y quimiorreceptores. La activación de los receptores $5HT_3$ sobre las terminaciones del nervio vago produce el reflejo de Bezold-Jarisch, que causa bradicardia e hipotensión extremas. La respuesta local de los vasos sanguíneos arteriales a la 5HT también puede ser inhibitoria, como resultado de la estimulación de la síntesis de NO endotelial y de las prostaglandinas y bloqueo de la liberación de norepinefrina (NE) de los nervios simpáticos. Por otra parte, la 5HT amplifica las acciones constrictoras locales de la NE, ANGII y de la histamina, que refuerzan la respuesta hemostática a la 5-hidroxitriptamina (5HT).

TUBO DIGESTIVO. Las células enterocromafines de la mucosa gástrica son el sitio de síntesis y casi todo el almacenamiento de 5HT del cuerpo; son la fuente de la 5HT circulante. La movilidad del músculo liso gástrico e intestinal puede intensificarse o inhibirse mediante al menos seis subtipos de receptores 5HT (cuadro 13-2).

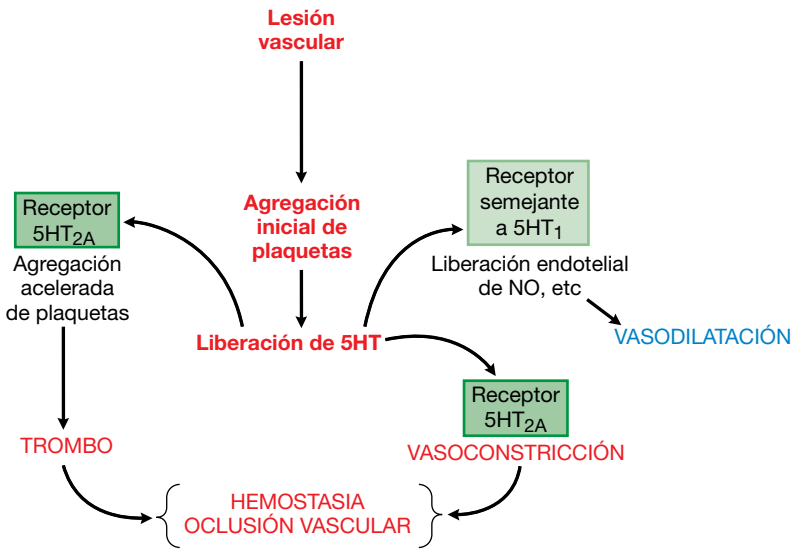


Figura 13-3 *Influencias locales de la 5HT de las plaquetas.* La agregación estimula la liberación de 5HT almacenada en las plaquetas, cuyas acciones locales incluyen efectos de retroalimentación en las plaquetas (cambio de forma y agregación acelerada) mediada por receptores $5HT_{2A}$, estimulación de la producción de NO mediada por receptores similares a los de la $5HT_1$ en el endotelio vascular y contracción del músculo liso vascular mediada por receptores $5HT_{2A}$. Estas influencias actúan en concierto con muchos otros mediadores (no se muestran) para promover la formación del trombo y la hemostasia. Véase en el capítulo 30 los detalles de la adhesión y agregación de plaquetas y los factores que contribuyen a la formación del trombo y a la coagulación sanguínea.

Cuadro 13-2

Algunas acciones de la 5HT en el tubo digestivo.

SITIO	RESPUESTA	RECEPTOR
Células enterocromafines	Liberación de 5HT Inhibición de la liberación de 5HT	$5HT_3$ $5HT_4$
Células ganglionares entéricas (presinápticas)	Liberación de ACh Inhibición de la liberación de ACh	$5HT_4$ $5HT_{1P}$, $5HT_{1A}$
Células ganglionares entéricas (postsinápticas)	Despolarización rápida Despolarización lenta	$5HT_3$ $5HT_{1P}$
Músculo liso, intestinal	Contracción	$5HT_{2A}$
Músculo liso, fondo gástrico	Contracción	$5HT_{2B}$
Músculo liso, esófago	Contracción	$5HT_4$

ACh, acetilcolina.

La liberación basal de 5HT entérica se incrementa con el estiramiento mecánico, como el causado por el alimento, y por la estimulación eferente vagal. La 5HT liberada entra a la vena porta y luego se metaboliza mediante MAO-A en el hígado. La 5HT que sobrevive a la oxidación hepática es capturada por las plaquetas o eliminada con rapidez por el endotelio de los capilares pulmonares, que la desactiva. La 5HT liberada de las células enterocromafines también tiene efectos locales para regular la función GI. Los abundantes receptores $5HT_3$ presentes en las neuronas vagales y otras aferentes, y en las células enterocromafines tienen una función central en el vómito (capítulo 46). La 5HT entérica desencadena la contracción peristáltica cuando se libera como respuesta a la acetilcolina, la estimulación nerviosa simpática, los aumentos en la presión intraluminal y el pH reducido.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Todos los receptores de 5HT clonados se expresan en el cerebro; la 5HT influye en múltiples funciones cerebrales, que incluyen sueño, cognición, percepción sensitiva, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, estado de ánimo, apetito, conducta sexual y secreción hormonal. La actividad de los receptores 5HT específicos en estas funciones se definió en ratones con bloqueo génico de los receptores (cuadro 13-3).

Los principales cuerpos celulares de las neuronas 5HT se localizan en los núcleos del rafé del tronco encefálico y se proyectan hacia todo el cerebro y la médula espinal (capítulo 14). Al parecer, la liberación de serotonina, además de la que ocurre en sinapsis discretas, también se lleva a cabo en sitios de tumefacción axonal denominados *varicosidades*, que no forman contactos sinápticos precisos. Se piensa que la 5HT que se libera en las varicosidades no sináp-

Cuadro 13-3

Funciones fisiológicas de los receptores 5HT definidos por fenotipos en ratones con bloqueo génico.

	$5HT_{1A}$	$5HT_{1B}$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2B}$	$5HT_{2C}$	$5HT_3$	$5HT_4$	$5HT_{5A}$	$5HT_6$	$5HT_7$
Ansiedad	↑		↓							
Agresión		↑								
Defectos cardiacos				Mortal						
Ingestión de alimento					↑					
Susceptibilidad a convulsiones					↑		↑			
Nocicepción						↓				
Actividad exploradora								↑		
Sensibilidad al etanol									↓	
Termorregulación										↓

La flecha indica el sentido de la alteración del rasgo.
El cuadro 13-2 del texto original, 12a. edición, incluye las referencias.

ticas se difunde a sitios de acción remotos, en lugar de actuar en sitios sinápticos discretos, tal vez actúa como un neuromodulador o también como un neurotransmisor (capítulo 14). Las terminales nerviosas serotoninérgicas contienen todas las proteínas necesarias para sintetizar 5HT a partir del L-triptófano. La 5HT recién formada se acumula con rapidez en las vesículas sinápticas (por medio de VMTA2), en donde se protege de la MAO. La 5HT liberada por el flujo de impulsos nerviosos se acumula de nuevo en las terminales presinápticas por el transportador de 5HT, SERT (SLC6A4; capítulo 5). La recaptación presináptica es un mecanismo muy eficiente para terminar la acción de la 5HT liberada por el flujo del impulso nervioso. La MAO localizada en los elementos postsinápticos y las células circundantes inactiva con rapidez la 5HT que escapa a la recaptación y almacenamiento neuronales.

ELECTROFISIOLOGÍA. Las consecuencias fisiológicas de la liberación de 5HT varían según el área cerebral y el elemento neuronal implicado, así como con el subtipo de receptor para 5HT expresado (cuadro 13-4).

COMPORTAMIENTO

CICLO DE SUEÑO-VIGILIA. La 5HT interviene en el control del ciclo sueño-vigilia.

La falta de 5HT con *p-clorofenilalanina*, un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, causa insomnio que es revertido por el precursor de la 5HT, 5-hidroxitriptófano; el tratamiento con L-triptófano o con agonistas no selectivos de 5HT acelera el inicio del sueño y prolonga el tiempo total del mismo. Los antagonistas de la 5HT pueden incrementar y disminuir el sueño de onda lenta, lo que probablemente indica una función de interacción u oposición para los subtipos de receptores de 5HT. Un hallazgo relativamente constante en seres humanos y animales de laboratorio es un aumento del sueño de onda lenta después de administrar un antagonista selectivo del receptor $5HT_{2A/2C}$, como la ritanserina.

AGRESIVIDAD E IMPULSIVIDAD. La 5HT tiene una función crítica en la agresividad e impulsividad.

Los estudios en seres humanos revelan una relación de la 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo con la impulsividad violenta y la agresividad. Los ratones con bloqueo génico que carecen del receptor $5HT_{1B}$ muestran una agresividad extrema, lo cual sugiere una función de estos receptores en el desarrollo de vías neuronales importantes en la agresividad o una intervención directa en la mediación del comportamiento agresivo. En un estudio genético en seres humanos se identificó una mutación puntual en el gen que codifica la MAO-A, la cual estaba asociada con agresividad extrema y retraso mental, esto se ha confirmado en ratones manipulados genéticamente que carecen de MAO-A.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN. Los efectos de los fármacos con actividad de 5HT en la ansiedad y los trastornos depresivos, como los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), sugiere la participación de la 5HT en el mecanismo neuroquímico de estos trastornos.

La inhibición de la recaptación neuronal de 5HT mediante el transportador SERT (SLC6A4) prolonga el tiempo de permanencia de 5HT en la sinapsis. Los SSRI como la fluoxetina potencian y prolongan la acción de la 5HT liberada por la actividad neuronal. Cuando se administran junto con L-5-hidroxitriptófano, los SSRI producen la activación intensa de las respuestas serotoninérgicas. Los SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) son el tratamiento más frecuente para la depresión endógena (capítulo 15).

APETITO. La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de 5HT, NE y DA, y se utiliza para suprimir el apetito en el tratamiento de la obesidad.

La sibutramina se clasifica como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*). Otros SNRI son la duloxetina (aprobado para la depresión, ansiedad, neuropatía periférica y fibromialgia), venlafaxina (aprobada para el tratamiento de depresión, ansiedad y trastornos por pánico), desvenlafaxina (aprobada para la depresión) y milnaciprán (aprobado para fibromialgia).

Cuadro 13-4

Efectos electrofisiológicos de los receptores de 5HT.

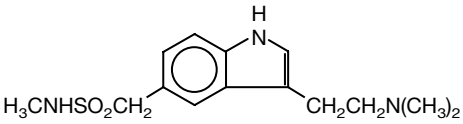
SUBTIPO	RESPUESTA
$5HT_{1A,B}$	Aumento de la conductancia de K^+; hiperpolarización.
$5HT_{2A}/5HT_{2C}$	Disminución de la conductancia de K^+; despolarización lenta.
$5HT_3$	Control de Na^+, K^+; despolarización rápida.
$5HT_4$	Disminución de la conductancia de K^+; despolarización lenta.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT

Los agonistas de acción directa de los receptores de 5HT tienen diversas estructuras químicas y distintas propiedades farmacológicas y se usan en el tratamiento de la migraña, ansiedad, depresión, vómito causado por quimioterapia y trastornos de la motilidad GI (cuadro 13-5).

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT Y MIGRAÑA. Al parecer, la 5HT actúa como un mediador importante en la patogenia de la migraña. Consistente con la hipótesis de la 5HT en la migraña, los agonistas de los receptores de 5HT se han constituido en el apoyo del tratamiento *agudo* de las cefaleas migrañosas. La eficacia de los fármacos antimigrañosos varía según la ausencia o presencia de aura, la duración de la cefalea, su gravedad e intensidad, así como con los factores ambientales y genéticos indefinidos.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES $5HT_{1B/1D}$: TRIPTANOS. Los triptanos son derivados del indol eficaces como antimigrañosos agudos. Su capacidad para disminuir las náuseas y los vómitos de la migraña son adelantos importantes en el tratamiento de esta condición. Los fármacos disponibles incluyen almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán. El sumatriptán para cefaleas migrañosas también se comercializa en combinación de dosis fijas con naproxeno.



SUMATRIPTAN

Propiedades farmacológicas. Los efectos farmacológicos de los triptanos parecen estar limitados a la familia de receptores $5HT_1$, proporcionando evidencia de que esta subclase de receptores tiene una función importante en el alivio inmediato de un ataque de migraña. Los triptanos interactúan en forma potente con los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ con baja afinidad o sin ella por otros subtipos de receptores de 5HT, o por los receptores adrenérgicos α_1 y α_2, adrenérgicos β, dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos y benzodiacepínicos. Dosis clínicamente eficaces de los triptanos se correlacionan bien con su afinidad por los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$, lo que respalda la hipótesis de que los receptores $5HT_{1B}$ y/o $5HT_{1D}$ son los receptores de 5HT más probablemente involucrados en el mecanismo de acción de los antimigrañosos.

Mecanismo de acción. Todavía se desconoce el mecanismo de la eficacia de los agonistas $5HT_{1B/1D}$ en la migraña. Según un modelo fisiopatológico de migraña, eventos desconocidos llevan a la dilatación anormal de anastomosis arteriovenosas carotídeas en la cabeza y desvío del flujo sanguíneo arterial carotídeo; en consecuencia, causan isquemia e hipoxia cerebrales que se percibe como dolor migrañoso; la activación de los receptores de $5HT_{1B/1D}$ puede provocar constricción de los vasos sanguíneos intracraneales, incluyendo las anastomosis arteriovenosas, cierra las desviaciones y restablece el flujo sanguíneo hacia el cerebro. Una hipótesis alternativa se relaciona con

Cuadro 13-5

Fármacos serotoninérgicos: principales acciones y usos clínicos.

RECEPTOR	ACCIÓN	EJEMPLOS DE FÁRMACOS	TRASTORNO CLÍNICO
$5HT_{1A}$	Agonista parcial	Buspirona, ipsapirona	Ansiedad, depresión.
$5HT_{1D}$	Agonista	Sumatriptán	Migraña.
$5HT_{2A/2C}$	Antagonista	Metisergida, risperidona, ketanserina	Migraña, depresión, esquizofrenia.
$5HT_3$	Antagonista	Ondansetrón	Vómito inducido por quimioterapia.
$5HT_4$	Agonista	Cisaprida	Trastornos GI.
SERT (transportador de 5HT)	Inhibidora	Fluoxetina, sertralina	Depresión; trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático.

la observación de la función de los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ como autorreceptores presinápticos que modulan la liberación de neuropéptidos proinflamatorios desde las terminaciones nerviosas en el espacio perivascular, lo cual podría explicar parte de su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña.

Absorción, destino y excreción. Cuando se administra sumatriptán por vía subcutánea, alcanza su concentración máxima en plasma en unos 12 min; después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en 1 a 2 h. La biodisponibilidad después de la administración subcutánea es de 97%; cuando se usa por vía oral o en atomizador nasal, la biodisponibilidad es de 14 a 17%. La vida media de eliminación es de 1 a 2 h. El sumatriptán se metaboliza de manera predominante por la MAO-A y sus metabolitos se excretan por la orina.

La concentración máxima del zolmitriptán se obtiene en 1.5 a 2 h después de la administración oral. El zolmitriptán se convierte en un metabolito activo N-desmetil, que tiene una afinidad siete veces mayor por los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ que el fármaco original. La vida media tanto del metabolito como del medicamento original es de dos a tres horas.

El naratriptán, de administración oral, alcanza su concentración máxima en plasma en 2 a 3 h. Es el segundo triptano de acción más prolongada, con una vida media de alrededor de 6 h. Cincuenta por ciento de una dosis se excreta por la orina sin modificar; ~ 30% se excreta como productos de oxidación por las CYP.

El rizatriptán alcanza su concentración máxima en plasma en 1 a 1.5 h después de la ingestión oral de las tabletas. Una forma de dosificación de desintegración oral tiene una tasa de absorción más lenta. El rizatriptán se metaboliza mediante desaminación oxidativa por la monoaminooxidasa A (MAO-A).

Efectos secundarios y contraindicaciones. La administración de agonistas $5HT_1$ se ha asociado con eventos cardiacos poco frecuentes pero graves que incluyen vasoespasmo de arterias coronarias, isquemia transitoria del miocardio, arritmias auriculares y ventriculares e infarto del miocardio, predominantemente en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria. Por lo general, en el tratamiento agudo de la migraña, con los triptanos sólo se observan efectos secundarios menores. Después de la inyección subcutánea de sumatriptán, los pacientes presentan a menudo irritación en el sitio de inyección (dolor leve transitorio, punzadas o ardor). El efecto secundario más común con el atomizador nasal de sumatriptán es sabor amargo. Los triptanos administrados por vía oral puede causar parestesias; astenia y fatiga; rubor; sensaciones de presión, opresión o dolor en el pecho, cuello y mandíbula; somnolencia; mareo; náusea y sudoración.

Debido a que los triptanos pueden causar un aumento agudo o leve, de la presión arterial, también están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada. El naratriptán no debe administrarse en personas con alteración renal o hepática grave. El rizatriptán debe utilizarse con cautela en pacientes con enfermedad renal o hepática pero no está contraindicado en ellos. El eletriptán está contraindicado en caso de hepatopatía. El almotriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán están contraindicados en pacientes que tomaron un inhibidor de la MAO en las dos semanas previas, y todos los fármacos triptanos están contraindicados en pacientes con exposición previa reciente a los alcaloides del cornezuelo de centeno u otros agonistas 5HT.

USO EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA. Los triptanos son eficaces en el tratamiento agudo de la migraña (con aura o sin ella).

Alrededor de 70% de los enfermos reporta un alivio significativo de la cefalea con una dosis subcutánea de 6 mg de sumatriptán, que puede repetirse dentro de un periodo de 24 h. La dosis oral recomendada de sumatriptán es de 25 a 100 mg, que pueden repetirse después de 2 h hasta una dosis total de 200 mg en 24 h. Cuando se administra sumatriptán por atomizador nasal, se recomiendan 5 a 20 mg de este fármaco. La dosis puede repetirse 2 h más tarde hasta una dosificación máxima de 40 mg en un periodo de 24 h. El inicio de acción con el atomizador nasal es tan pronto como 15 min. El zolmitriptán se administra por vía oral en dosis de 1.25 a 2.5 mg, que pueden repetirse después de 2 h, hasta una dosis máxima de 10 mg en 24 h. El naratriptán se utiliza por vía oral en dosis de 1 a 2.5 mg que no deben repetirse antes de 4 h de la administración previa; la dosis máxima en un lapso de 24 h no debe exceder 5 mg. La dosis oral recomendada de rizatriptán es de 5 a 10 mg, que puede repetirse después de 2 h hasta una dosis máxima de 30 mg en 24 h.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO. El cornezuelo del centeno es el producto de un hongo (*Claviceps purpurea*) que crece en el centeno y otros granos. Los efectos farmacológicos de los alcaloides del ergot son variados y complejos. En general, los efectos resultan de sus acciones como agonistas o antagonistas parciales en los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. La historia, características químicas y propiedades farmacológicas de los alcaloides del cornezuelo se describen con detalle en el capítulo 13 de la 12a. edición del texto original. Los principales usos de estos fármacos son:

- En el tratamiento de la migraña (tartrato de ergotamina y mesilato de dihidroergotamina en muchas formulaciones; metisergida como profiláctico).
- Control de la secreción de prolactina (*bromocriptina*, con la ventaja de su efecto agonista de la dopamina).

- Aumento del tono uterino (todos los alcaloides naturales del cornezuelo tienen este efecto, pero la ergonovina y su derivado semisintético metilergonovina sustituyeron a otras preparaciones de esta clase como estimulantes uterinos en la obstetricia).

USO EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA. Los múltiples efectos farmacológicos de los alcaloides del cornezuelo del centeno complican la determinación de su mecanismo de acción preciso en el tratamiento agudo de la migraña. Es probable que los receptores $5HT_{1B/1D}$ medien las acciones inmediatas del ergot contra la migraña. El uso de alcaloides del ergot para la migraña debe restringirse a pacientes que tienen ataques moderados frecuentes de migraña o graves poco frecuentes. El paciente debe tomar las preparaciones del cornezuelo tan pronto como sea posible después de iniciarse una cefalea. La absorción gastrointestinal de estos fármacos es errática y tal vez contribuye a la gran variación en las respuestas de los pacientes.

USO DE ALCALOIDES DEL ERGOT EN HEMORRAGIAS POSPARTO. Todos los alcaloides naturales del cornezuelo del centeno aumentan en forma marcada la actividad motora uterina. A medida que se incremente la dosis se tornan más fuertes y prolongadas las contracciones, aumenta en forma exagerada el tono en reposo y puede presentarse una contracción sostenida. Esta característica es compatible con su uso después de un parto o aborto para controlar el sangrado y mantener la contracción uterina. En la práctica obstétrica actual, estos alcaloides se utilizan principalmente para prevenir hemorragias posparto.

EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES. Los alcaloides del cornezuelo del centeno están contraindicados en mujeres que se encuentran embarazadas o con posibilidad de estarlo; el fármaco puede causar sufrimiento fetal y aborto. Estos medicamentos también están contraindicados en pacientes con enfermedad vascular periférica, arteriopatía coronaria, hipertensión, alteración de la función hepática o renal y septicemia. Los alcaloides del cornezuelo no deben utilizarse dentro de 24 h del uso de triptanos ni en forma concurrente con otros fármacos que causan vasoconstricción.

METISERGIDA. La metisergida (butanolamida del ácido 1-metil-*d*-lisérgico) interactúa con los receptores $5HT_1$, pero sus efectos terapéuticos principales parecen reflejar el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$.

Aunque la metisergida es un derivado del cornezuelo del centeno, sólo tiene actividad vasoconstrictora y oxitócica débil. La metisergida se ha utilizado para el tratamiento profiláctico de la migraña y otras cefaleas vasculares. Una complicación potencialmente importante del tratamiento prolongado es la fibrosis inflamatoria, que origina varios síndromes que incluyen fibrosis pleuropulmonar, coronaria y endocárdica. La fibrosis suele desaparecer una vez que se suspende el fármaco, aunque se ha informado daño persistente de las válvulas cardiacas. Cuando se utiliza metisergida por tiempo prolongado, debe interrumpirse el tratamiento por tres semanas o más cada seis meses. La metisergida no está disponible en Estados Unidos.

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD). La LSD es un agonista no selectivo de la 5HT. Este derivado del cornezuelo altera el comportamiento humano, origina alteraciones de la percepción como una distorsión sensitiva (en especial visual) y alucinaciones con dosis tan bajas como 1 µg/kg. Los efectos potentes de alteración de la mente del LSD explican su abuso en seres humanos.

Este fármaco interactúa con receptores de 5HT cerebrales como agonista/agonista parcial. La LSD simula a la 5HT en los autorreceptores $5HT_{1A}$ en los cuerpos de células del rafé produciendo una disminución marcada en la velocidad de acción de las neuronas serotoninérgicas. En el rafé, el LSD y la 5HT tienen efectividad equivalente, pero en áreas con proyecciones axónicas serotoninérgicas (como los centros de relevo visual) la LSD es mucho menos eficaz que la 5HT. En un modelo de comportamiento animal, los efectos del estímulo discriminativo del LSD y otras drogas alucinógenas parecen estar mediados por la activación de los receptores $5HT_{2A}$. La LSD también tiene una interacción potente con muchos otros receptores 5HT, incluidos los clonados cuyas funciones aún se desconocen. Los derivados del alucinógeno fenetilamina son agonistas selectivos del receptor $5HT_{2A/2C}$. Las teorías actuales sobre el mecanismo de acción del LSD y otros alucinógenos se enfocan en la alteración mediada por el receptor $5HT_{2A}$ de la activación talámica, con sobrecarga sensitiva de la corteza. Los estudios con imágenes de tomografía por emisión de positrones revelaron que la administración del alucinógeno psilocibina (componente activo de los "hongos") simula el patrón de activación cerebral observado en pacientes esquizofrénicos que experimentan alucinaciones. Esta acción de la psilocibina se bloquea con la administración previa de un antagonista de $5HT_{2A/2C}$.

BUSPIRONA. La buspirona, gepirona e ipsapirona son agonistas parciales selectivos de los receptores $5HT_{1A}$. La buspirona es efectiva en el tratamiento de la ansiedad (capítulo 15). La buspirona simula las propiedades ansiolíticas de las benzodiacepinas, pero no interactúa con los receptores $GABA_A$ ni tiene los efectos sedantes y anticonvulsivos de las benzodiacepinas.

VILAZODONA. La vilazodona es un SSRI y agonista parcial del receptor $5HT_{1A}$. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

m-CLOROFENILPIPERAZINA (mCPP). Las acciones de la mCPP *in vivo* reflejan la activación de receptores $5HT_{1B}$ y/o de los $5HT_{2A/2C}$. La mCPP es un metabolito activo del antidepresivo trazodona.

Los estudios en animales sugieren una mayor participación del receptor $5HT_{2C}$ en las acciones ansiógenas de la mCPP. Ésta aumenta la secreción de cortisol y prolactina, quizá mediante la activación combinada de los receptores $5HT_1$ y $5HT_{2A/2C}$. También aumenta la secreción de hormona de crecimiento, al parecer por un mecanismo independiente de la 5HT.

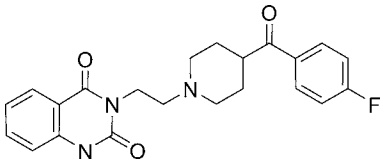
LORCASERINA. La lorcaserina es un agonista del receptor $5HT_{2C}$ aprobado para la pérdida de peso.

Se cree que el fármaco disminuye el consumo de alimento y favorece la saciedad por activación selectiva de los receptores $5HT_{2C}$ en las neuronas anorexígenas secretoras de proopiomelanocortina (POOMC) en el núcleo arqueado del hipotálamo.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT

Las propiedades de los antagonistas del receptor 5HT son muy variables. Los alcaloides del cornezuelo y los compuestos relacionados tienden a ser antagonistas inespecíficos del receptor 5HT, pero unos cuantos de estos compuestos, como la metergolina, se unen de manera preferente con miembros de la familia del receptor $5HT_2$. Hoy en día se dispone de varios antagonistas selectivos de los receptores $5HT_{2A/2C}$ y $5HT_3$. La ketanserina es el antagonista prototípico del receptor $5HT_{2A}$. Hay un grupo grande de antagonistas del receptor $5HT_3$ en estudio para el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales (p. ej., ondansetrón, dolasetrón, ganisetrón y palonosetrón). Todos los antagonistas del receptor $5HT_3$ son muy eficaces en el tratamiento de la náusea causada por quimioterapia, y el alosetrón está autorizado para el síndrome de intestino irritable (capítulo 46).

KETANSERINA. Este fármaco bloquea en forma potente los receptores $5HT_{2A}$, con menos potencia los receptores $5HT_{2C}$ y carece de efecto significativo sobre los receptores $5HT_3$ o $5HT_4$ o cualquier miembro de la familia de receptores $5HT_1$. La ketanserina también tiene alta afinidad por los receptores adrenérgicos α y H_1 de histamina.



KETANSERINA

La ketanserina disminuye la presión arterial en pacientes con hipertensión, con una reducción comparable a la que se observa con los antagonistas del receptor adrenérgico β o con los diuréticos. Es probable que este efecto se relacione con su bloqueo de receptores adrenérgicos α_1. La ketanserina inhibe la agregación plaquetaria inducida por 5HT. Su biodisponibilidad oral es alrededor de 50%; su vida media plasmática es de 12 a 25 h. El principal mecanismo de inactivación es por metabolismo hepático. La ketanserina no está disponible en Estados Unidos. Los compuestos químicos relacionados con la *ketanserina*, como la *ritanserina*, son antagonistas más selectivos del receptor $5HT_{2A}$ con baja afinidad por los receptores adrenérgicos α_1. Igual que casi todos los otros antagonistas del receptor $5HT_{2A}$, la ritanserina también es un antagonista potente de los receptores $5HT_{2C}$.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS. La clozapina es un antagonista del receptor $5HT_{2A/2C}$, representa una clase de fármacos antipsicóticos atípicos con incidencia reducida de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los neurolépticos clásicos (capítulo 16). La clozapina también tiene una alta afinidad por los subtipos de receptores de DA.

Una de las estrategias más recientes para el diseño de antipsicóticos atípicos adicionales es combinar las acciones bloqueantes de $5HT_{2A/2C}$ y del receptor D_2 de DA en la misma molécula. La risperidona es un antagonista potente del receptor $5HT_{2A}$ y del receptor D_2. Se ha informado que dosis bajas de risperidona atenúan los síntomas negativos de la esquizofrenia con una incidencia baja de efectos secundarios extrapiramidales.

CIPROHEPTADINA. La *ciproheptadina* es un antagonista eficaz del receptor H_1. Este fármaco también tiene una actividad bloqueante prominente de la 5HT en el músculo liso por su unión a los receptores $5HT_{2A}$. Además, posee acción anticolinérgica débil y propiedades depresoras leves del SNC.

La ciproheptadina comparte las propiedades y usos de otros antagonistas del receptor H_1 (capítulo 32). Las acciones bloqueadoras de la 5HT de la ciproheptadina explican su valor en el síndrome de vaciamiento rápido posgastrectomía, la hipermotilidad GI del síndrome carcinoide y la profilaxis de la migraña. Sin embargo, la ciproheptadina no es el tratamiento de elección de estos trastornos.

METISERGIDA. La metisergida tiene actividad agonista y antagonista en múltiples receptores 5HT. Hay una sección previa que la describe.

MANIPULACIÓN CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN DE 5HT: SÍNDROME POR SEROTONINA

El aumento excesivo en la concentración corporal de 5HT puede causar el *síndrome por serotonina*, un conjunto de síntomas observados a veces en pacientes que inician o aumentan la dosis de un tratamiento antidepresivo combinado con un SSRI y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina o un triptano (para la migraña). Los síntomas incluyen inquietud, confusión, escalofrío, taquicardia, diarrea, sacudidas/rigidez musculares, fiebre, convulsiones, pérdida de la consciencia y muerte.

DOPAMINA

Las concentraciones más altas de dopamina se encuentran en el cerebro; también existen reservas de dopamina en la periferia, en la médula suprarrenal, y este transmisor es detectable en los plexos del tubo digestivo y en el sistema nervioso entérico. La dopamina modula el tono vascular periférico, la perfusión renal y la frecuencia cardiaca.

La DA consiste en una fracción catecol unida con una etilamina, lo que explica su clasificación como una catecolamina. La DA tiene una estrecha relación con la melanina, un pigmento que se forma por oxidación de la DA, tirosina o L-dopa. La melanina existe en la piel y la epidermis, y da a la sustancia negra el color oscuro que explica su nombre. Tanto la dopamina como la L-dopa se oxidan con facilidad por vías no enzimáticas para formar especies reactivas del oxígeno reactivo (ROS, *reactive oxygen species*) citotóxicas y quinonas. Las DA-quinonas y DOPA-quinonas forman aductos con la sinucleína α, un constituyente importante de los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson (capítulo 22). La DA es una molécula polar que no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA DOPAMINA. La biosíntesis y metabolismo de la DA se resumen en la figura 13-4.

La fenilalanina y la tirosina son precursores de la DA. En los mamíferos, la mayor parte de la fenilalanina dietética se convierte en tirosina mediante la *fenilalanina hidroxilasa*. La tirosina ingresa con facilidad al cerebro mediante captación; la concentración cerebral normal de tirosina casi siempre alcanza la saturación. La conversión de tirosina en L-dopa (3,4-dihidroxifenilalanina) por efecto de la enzima *tirosina hidroxilasa* es el paso limitante de la velocidad en la síntesis de DA (como en la síntesis de NE, capítulo 8). Una vez generada, la L-dopa se convierte pronto en DA por acción de la AADC, la misma enzima que genera 5HT a partir del L-5-hidroxitriptófano. A diferencia de la dopamina, la L-dopa cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se transforma en dopamina en el cerebro, lo que explica su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (capítulo 22). La concentración disminuida de fenilalanina hidroxilasa genera concentraciones altas de fenilalanina, lo que da origen a un trastorno llamado *fenilcetonuria*, que debe controlarse con restricciones dietéticas para evitar el daño intelectual.

LA SINAPSIS DOPAMINÉRGICA. Los fenómenos neuroquímicos subyacentes a la neurotransmisión por dopamina se resumen en la figura 13-5.

En las neuronas dopaminérgicas, la DA sintetizada se empaca en vesículas secretoras (o en gránulos dentro de las células cromafines suprarrenales) mediante el transportador vesicular de monoamina, VMAT2. En contraste, en las células adrenérgicas o noradrenérgicas, la DA no se empaca, sino que se convierte en NE por efecto de la DA β-hidroxilasa, y en las células adrenérgicas se modifica aún más hasta epinefrina en las células que expresan la feniletanolamina *N*-metiltransferasa (capítulo 8). La DA liberada en las sinapsis se somete a eliminación mediante un transportador y metabolismo. El transportador de DA (DAT) no es selectivo para este compuesto; además, la DA también puede eliminarse de la sinapsis mediante el transportador de NE, NET. La recaptación de DA por el DAT es el principal mecanismo para terminar la acción de esta sustancia y permite empacar de nuevo al transmisor en vesículas o metabolizarlo. El transportador de DA está regulado por fosforilación, lo que ofrece la posibilidad de que la DA regule su propia captación.

El transportador de DA se localiza sobre todo en zonas presinápticas, por lo que la DA se elimina a cierta distancia del sitio de su liberación. El transportador de DA es el punto de acción de la cocaína y la metanfetamina. También es el sitio de acción molecular de algunas neurotoxinas, como la 6-hidroxidopamina y 1-metil-1-4-fenilpiridina (MPP+), el metabolito neurotóxico de la 1-metil-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Después de su capta-

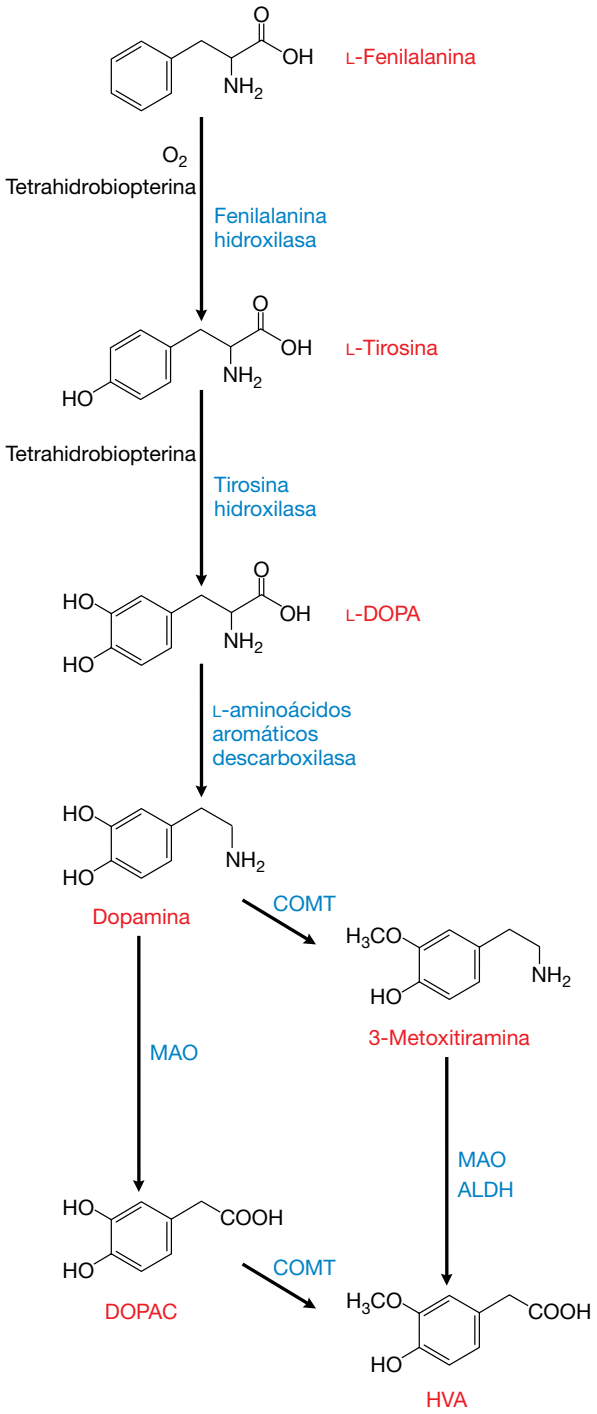


Figura 13-4 *Síntesis e inactivación de la dopamina*. Las enzimas se identifican con letras *azules* y los cofactores con letras *negras*. En el pie de la figura 13-5 se encuentra la descripción de las abreviaturas.

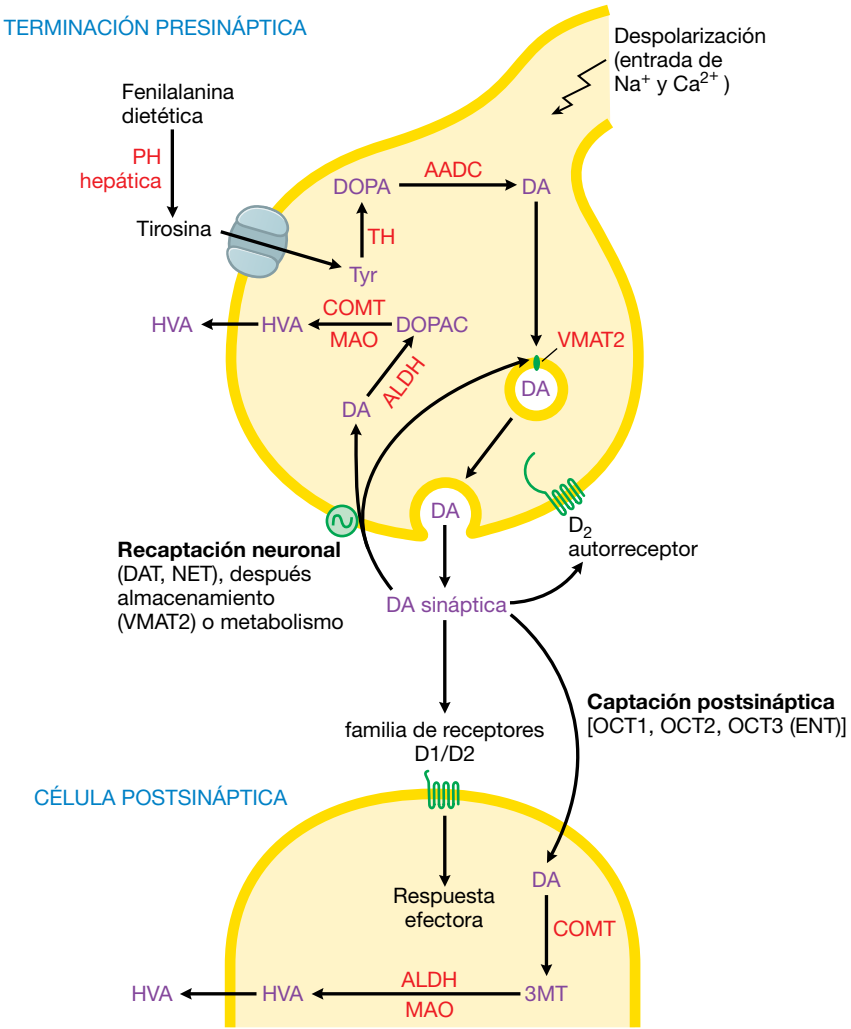


Figura 13-5 *Terminación nerviosa dopaminérgica.* La dopamina (DA) se sintetiza a partir de la tirosina en la terminación nerviosa por los efectos secuenciales de la tirosina hidrolasa (TH) y la aminoácido aromático descarboxilasa (AADC). La DA queda atrapada en los gránulos de almacenamiento por el transportador de monoamina vesicular (VMAT2) y se libera por exocitosis. La dopamina sináptica activa los autorreceptores presinápticos y los receptores D_1 y D_2 postsinápticos. Puede ser captada por la neurona mediante los transportadores para dopamina y norepinefrina (DAT y NET) o eliminada por captación postsináptica mediante los transportadores OCT3. La dopamina citosólica se degrada por acción de la monoaminooxidasa (MAO) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en la neurona, y por efecto de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y MAO/ALDH en las células no neuronales; el producto final es el ácido homovanillílico (HVA). PH, fenilalanina hidroxilasa. Véanse las estructuras en la figura 13-4.

ción en neuronas dopaminérgicas, la MPP+ y la 6-hidroxidopamina inducen la liberación intracelular y extracelular de DA, lo que al final causa la muerte neuronal. Esta degeneración dopaminérgica selectiva se asemeja a la enfermedad de Parkinson y sirve como modelo animal para este trastorno.

El metabolismo principal de la dopamina se produce por la MAO situada en los elementos presinápticos y postsinápticos. La MAO actúa sobre la DA para desactivar el derivado aldehído por desaminación oxidativa (figuras 13-4 y 13-5), que luego se metaboliza mediante la aldehído deshidrogenasa para formar ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). El DOPAC puede transformarse aún más mediante la COMT para formar ácido homovanilílico (HVA). La COMT puede convertir la dopamina en 3-metoxitiramina, que luego se transforma en HVA mediante la MAO. El DOPAC, el HVA y la dopamina se excretan en la orina.

La COMT periférica también metaboliza la L-dopa en 3-O-metildopa, que luego compite con la L-dopa por la captación hacia el SNC. Por consiguiente, la administración de L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson debe acompañarse de la administración de inhibidores de la COMT periférica para conservar la L-dopa y permitir la entrada suficiente al SNC (capítulo 22).

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA DOPAMINA

MÚLTIPLES RECEPTORES PARA DOPAMINA

Se han clonado cinco GPCR distintos y está confirmado que median acciones de la dopamina. La familia de receptores DA se divide en las subfamilias D1 y D2 con base en sus perfiles de acoplamiento con el efector (figura 13-6).

La subfamilia D1 consiste en los subtipos de receptor D_1 y D_5; ambos son GPCR que se acoplan con G_s para estimular la síntesis de AMP cíclico, pero difieren en sus perfiles farmacológicos.

El receptor D_1 es el más conservado y el que más se expresa de los receptores para DA. Las concentraciones más altas de la proteína del receptor D_1 se encuentran en el SNC. El neoestriado expresa los niveles más altos del receptor D_1, pero no expresa ninguna $G\alpha_s$ detectable. En esta región, parece que el receptor D_1 se acopla con G_{olf} para aumentar la cantidad de cAMP y sus efectores subsiguientes. El receptor D_1 también se localiza en los riñones, retina y aparato cardiovascular. El gen D_5 es polimórfico; varios polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) funcionales en el dominio transmembrana alteran las propiedades de unión de muchos ligandos, incluida la DA. El receptor D_5 es el de mayor expresión en la sustancia negra, hipotálamo, estriado, corteza cerebral, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio.

La subfamilia D2 incluye los receptores D_2, D_3 y D_4. Todos reducen la síntesis de AMP cíclico intracelular mediante el acoplamiento con las proteínas $G_{i/o}$, pero divergen en la secuencia de aminoácidos y farmacología.

El receptor D_2 se expresa en todo el cerebro. Los receptores D_{2S} y D_{2L} tienen propiedades farmacológicas similares y ambos funcionan como autorreceptores, inhiben la síntesis de cAMP. El receptor D_2 emite señales a través de Gβγ y también regula diversas funciones celulares, incluidos los conductos de K^+ rectificadores de ingreso, los conductos de Ca^{2+} tipo N, PLA_2, ERK y los conductos de Ca^{2+} tipo L. El receptor D_2 puede activar las proteínas $G_{i/o}$ de manera independiente de un agonista (actividad constitutiva). El receptor D_3 es menos abundante que el receptor D_2 y es el único que se expresa en las regiones límbicas del cerebro. La expresión del receptor D_4 es abundante en la retina,

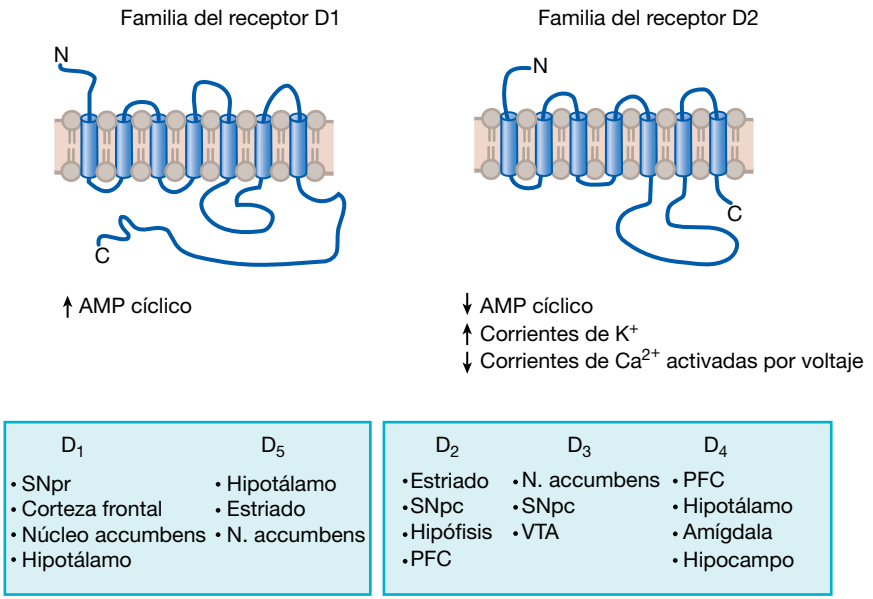


Figura 13-6 *Distribución y caracterización de los receptores para dopamina en el CNS.*
SNpr, parte reticulada de la sustancia negra; PFC, corteza prefrontal; VTA, área tegmentaria ventral.

también se encuentra en el hipotálamo, corteza prefrontal, amígdala, hipocampo e hipófisis. El tipo D_4 es el más polimórfico de los receptores para DA, contiene una cantidad variable de repeticiones en tándem (VNTR, *variable number of tandem repeats*) en la tercera asa intracelular. El receptor D_4 tiene varios SNP, uno de los cuales produce alteraciones drásticas en la unión con el ligando. Existen relaciones entre la variante D_4 VNTR con siete repeticiones y el trastorno por hiperactividad con déficit de atención (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*).

ACCIONES DE LA DOPAMINA EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS

CORAZÓN Y VASCULATURA. En concentraciones bajas, la dopamina circulante estimula sobre todo los receptores vasculares D_1, lo que causa vasodilatación y reduce la poscarga cardiaca. El resultado neto es un descenso en la presión sanguínea y un aumento en la contractilidad cardiaca. Conforme se eleva la concentración de dopamina circulante, activa los receptores adrenérgicos β, lo que aumenta más la contractilidad cardiaca.

En concentraciones muy altas, la dopamina circulante activa los receptores adrenérgicos α de la vasculatura y produce vasoconstricción; por tanto, las concentraciones altas de DA incrementan la presión sanguínea. En la clínica, la DA se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca grave, septicemia o choque cardiógeno. Sólo se administra por vía intravenosa y no se considera un tratamiento de largo plazo.

RIÑÓN. La DA es un transmisor paracrino/autocrino en los riñones y se une con los dos receptores de las subfamilias D1 y D2. La función principal de la DA renal es intensificar la natriuresis, aunque también puede aumentar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. En condiciones basales de sodio, la dopamina regula la excreción de Na^+ por inhibición de la actividad de varios transportadores de Na^+, incluido el intercambiador apical de Na^+-H^+ y la Na^+,K^+-ATP-asa basolateral. La activación de los receptores D_1 intensifica la secreción de renina, mientras que cuando actúa en los receptores D_3, la dopamina reduce la secreción de renina. Las alteraciones en el sistema de la DA y sus receptores se han implicado en la hipertensión humana.

GLÁNDULA HIPÓFISIS. La DA es el principal regulador de la secreción de prolactina en la hipófisis. La DA liberada del hipotálamo hacia la sangre portal hipofisaria actúa en los receptores D_{2S} y D_{2L} lactótrofos para disminuir la secreción de prolactina (capítulo 38).

LIBERACIÓN DE CATECOLAMINA. Los receptores D_1 y D_2 modulan la liberación de norepinefrina y epinefrina. El receptor D_2 ejerce inhibición tónica de la liberación de epinefrina de las células cromafines en la médula suprarrenal, y la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas. En contraste, el receptor D_1 induce la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal.

SNC. Existen tres grupos principales de proyecciones de DA en el cerebro (figura 13-7): mesocortical/mesolímbico (originado en la tercera área del techo ventral), nigroestriado (originado en la parte compacta de la sustancia negra) y tuberoinfundibular (originada en el hipotálamo). Los procesos fisiológicos bajo el control dopaminérgico incluyen los de recompensa, emoción, cognición, memoria y actividad motora. La regulación anómala del sistema dopaminérgico es crucial en varios trastornos, incluidos la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, depresión bipolar, esquizofrenia, ADHD y adicción/abuso de sustancias.

La vía mesolímbica se relaciona con la gratificación y en menor medida con comportamientos aprendidos. La disfunción en esta vía se relaciona con la adicción, esquizofrenia, psicosis (incluida depresión bipolar) y con deficiencias en el aprendizaje. Las proyecciones mesocorticales son importantes para las funciones cognitivas de "orden superior", incluidos la motivación, gratificación, emoción y control de impulsos; también están implicadas en las psicosis, como la esquizofrenia, y en el ADHD. La vía nigroestriada es un regulador clave del movimiento (capítulo 22). Las alteraciones en esta vía son evidentes en la enfermedad de Parkinson y explican los efectos colaterales adversos del movimiento relacionados con el tratamiento dopaminérgico, como la discinesia tardía. La DA liberada en la vía tuberoinfundibular se transporta en la sangre portal hipofisaria, donde regula la secreción de prolactina.

ELECTROFISIOLOGÍA. La DA no es un neurotransmisor excitador o inhibidor típico, sino que actúa como modulador de la neurotransmisión. La activación del receptor semejante a D_1 modula el Na^+, así como las corrientes de Ca^{2+} tipo N, P y L a través de una vía dependiente de la PKA. Los receptores D_2 regulan las corrientes de K^+. También modula la actividad de los conductos iónicos activados por ligando, como los receptores NMDA y AMPA.

Las neuronas dopaminérgicas están sujetas a una fuerte influencia de las *señales del glutamato excitador y del GABA inhibidor*. En general, los impulsos del glutamato permiten la activación abrupta de las neuronas dopaminérgicas, lo que genera concentraciones altas de DA sináptica. La inhibición por GABA de las neuronas dopaminérgicas genera

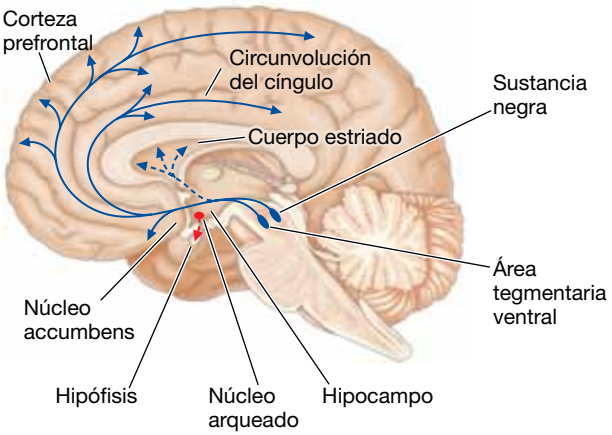


Figura 13-7 *Principales proyecciones dopaminérgicas en el SNC.*

- Vía nigroestriada (o mesoestriada). Las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra (SNc) se proyectan a la parte dorsal del estriado (*flechas azules punteadas ascendentes*); ésta es la vía que degenera en la enfermedad de Parkinson.
- Vía mesocortical/mesolímbica. Las neuronas de la región tegmentaria se proyectan a la región ventral del estriado (núcleo accumbens), bulbo olfatorio, amígdala, hipocampo, corteza orbitaria y prefrontal medial, y circunvolución del cíngulo (*flechas continuas azules*).
- Vía tuberoinfundibular. Las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo se proyectan mediante la vía tuberoinfundibular en el hipotálamo, del cual la dopamina se dirige a la hipófisis anterior (*flechas rojas*).

una liberación tónica basal de DA hacia la sinapsis. La liberación de DA también modula a las neuronas productoras de GABA y glutamato, lo que produce un plano adicional de interacción entre la DA y otros neurotransmisores. La liberación fásica intensa o tónica lenta de dopamina, y la activación subsiguiente de los receptores para dopamina tienen efectos diferenciales en la inducción de potenciación de largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) y la depresión de largo plazo (LTD, *long-term depression*). En el estriado, la activación fásica de las neuronas dopaminérgicas y la estimulación de los receptores D_1 favorece la inducción del LTP, mientras que la liberación tónica de dopamina con la activación concomitante de los receptores semejantes a D_1 y D_2 favorece la LTD.

FUNCIONES DE LA DOPAMINA EN EL COMPORTAMIENTO

LOCOMOCIÓN: MODELOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (PD, *PARKINSON DISEASE*). A principios de la década de 1980, varias personas jóvenes desarrollaron parkinsonismo de inicio rápido en California. Todos los sujetos afectados se habían inyectado un análogo sintético de meperidina que estaba contaminado con MPTP. Éste se metaboliza mediante la MAO-B hasta MPP^+ neurotóxico. Debido a la gran especificidad de MPP^+ por el transportador de dopamina, la muerte neuronal se limita casi a la sustancia negra y la región tegmentaria ventral, lo que causa un fenotipo muy similar a la enfermedad de Parkinson.

La 6-hidroxidopamina (6-OHDA) es similar al MPTP tanto en mecanismo de acción como en su utilidad en modelos animales. El daño a los animales con MPTP o 6-OHDA causa temblor, disminución marcada de la actividad locomotriz y rigidez. Como en la enfermedad de Parkinson, estas deficiencias motoras se alivian con L-dopa o agonistas dopaminérgicos.

También se conocen otros fármacos que alteran la actividad locomotriz a través de acciones dopaminérgicas, como la cocaína y la anfetamina. Estas drogas se unen con el DAT e inhiben la recaptación de la dopamina sináptica.

Los estudios en ratones con bloqueo génico del receptor D_1 indican que éste, pero no el receptor D_5, es el principal causante del aumento en la actividad locomotriz que ocurre después de administrar compuestos agonistas de la familia D1. Los ratones con eliminación génica del receptor D_2 muestran reducciones marcadas de la actividad locomotriz, del inicio del movimiento y comportamientos de crianza. Esta reducción en la actividad motora también se observa en ratones que carecen específicamente del receptor D_{2L}. Los animales con eliminación génica de los receptores D_3 y D_4 desarrollan alteraciones locomotrices únicas como respuesta a los ambientes nuevos.

GRATIFICACIÓN: IMPLICACIONES EN LA ADICCIÓN. En general, las drogas de abuso elevan la concentración de dopamina en el núcleo accumbens, una zona crítica para los comportamientos gratificantes. Esta función de la

Cuadro 13-6

Herramientas experimentales en los receptores para dopamina.

	AGONISTA	ANTAGONISTA
Semejante a D1	Dihidrexidina SKF38393	SCH23390 SKF83566
Semejante a D2	7-OH-DPAT	Sulpirida
D_3	7-OH-PIPAT	U99194 BP-897
D_4	PD168077	L-745,870
D_5	ADTN	—

dopamina mesolímbica en la adicción dio lugar a muchos estudios sobre las drogas de abuso en ratones con eliminación génica del receptor para dopamina, y sugieren participaciones complejas de los receptores D_1, D_2 y D_3 en la adicción que se revisan en el texto original.

COGNICIÓN, APRENDIZAJE Y MEMORIA. Los ratones que carecen del receptor D_1 muestran deficiencias en múltiples formas de memoria. Otros hallazgos en modelos animales indican una función importante del receptor D_2 en los trastornos con defectos en la activación sensitiva y motora, en particular la esquizofrenia. En realidad, muchos de los fármacos psicotrópicos usados en el tratamiento de la esquizofrenia son antagonistas de alta afinidad por el receptor D_2.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PARA DOPAMINA

AGONISTAS DEL RECEPTOR PARA DOPAMINA. Hoy en día, los agonistas del receptor para DA se usan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD), síndrome de piernas inquietas e hiperprolactinemia.

Una de las principales limitaciones para el uso terapéutico de los agonistas dopaminérgicos es la falta de selectividad por el subtipo de receptor. Los recientes avances en las relaciones receptor-estructura del ligando-función han permitido desarrollar fármacos para subtipos específicos, muchos de los cuales ya han sido herramientas experimentales útiles (cuadro 13-6). La actividad del receptor DA puede modularse con fármacos que se unen con los sitios alostéricos del receptor, lo que intensifica o disminuye la señal de la dopamina endógena en una forma específica para el receptor.

AGONISTAS DEL RECEPTOR PARA DOPAMINA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON. La PD se caracteriza por degeneración extensa de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, lo que causa temblor, rigidez y bradicinesia. La principal farmacoterapia para la PD es L-dopa, pero las limitaciones de sus efectos terapéuticos (capítulo 22) generaron un intenso interés en desarrollar tratamientos alternativos para la PD, con la intención de retrasar el uso de la L-dopa o aliviar sus efectos colaterales. Los agonistas de la dopamina pueden usarse junto con dosis bajas de L-dopa en un régimen combinado. Se usan dos clases generales de agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de esta enfermedad: los derivados del cornezuelo y los compuestos no derivados de éste. El uso de estos fármacos en el tratamiento de la PD se describe en el capítulo 22.

AGONISTAS DE RECEPTORES D_1/D_2: ALCALOIDES DEL CORNEZUELO. Los derivados del cornezuelo de centeno actúan en varios sistemas neurotransmisores, incluidos los receptores para DA, 5HT y adrenérgicos. La *bromocriptina* y la pergolida se han usado en el tratamiento de la PD, pero su empleo conlleva riesgos de complicaciones cardiacas graves.

La bromocriptina es un potente agonista D_2 y un antagonista D_1 débil. La pergolida es un agonista parcial de los receptores D_1 y un potente agonista de la familia D2, con alta afinidad por los subtipos de receptores D_2 y D_3. A menudo se reporta que los derivados del cornezuelo tienen efectos colaterales desagradables, como náusea, mareo y alucinaciones. La pergolida se retiró del mercado estadounidense como tratamiento de la PD después que se relacionó con un mayor riesgo de cardiopatía valvular.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA. Los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo de centeno bromocriptina y *cabergolina* se usan en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Ambos son agonistas potentes de los receptores D_2, con menor afinidad por los receptores D_1, 5HT y adrenérgicos α; ambos activan los receptores D_2 en la hipófisis para reducir la secreción de prolactina. El riesgo de cardiopatía valvular con el uso de estos compuestos no se relaciona con las

dosis bajas que se usan en el tratamiento de la hiperprolactinemia. El uso de bromocriptina y cabergolina para la hiperprolactinemia se describe en el capítulo 38.

AGONISTAS DEL RECEPTOR D_1/D_2 (NO ALCALOIDES DEL CORNEZUELO). La *apomorfina* está aprobada para el tratamiento de la PD. La apomorfina se une con el orden de potencia $D_4 > D_2 > D_3 > D_5$ y con menor afinidad con los receptores D_1, adrenérgicos α, HT_{1A} y $5HT_2$. La apomorfina se usa más a menudo en combinación con L-dopa para superar los súbitos periodos de "off" que pueden ocurrir después del tratamiento prolongado con L-dopa.

La *rotigotina* se ofrece como parche transdérmico, aprobado para el tratamiento de la PD y el síndrome de piernas inquietas (RLS, *resless leg syndrome*). La rotigotina se une de manera preferente con los receptores D_2 y D_3, y tiene mucho menos afinidad por los D_1. Además, la rotigotina tiene efecto agonista en los receptores $5HT_{1A}$ y $5HT_2$, y antagonista en los receptores adrenérgicos α_2.

AGONISTAS DE LA FAMILIA DEL RECEPTOR D_2 (NO ALCALOIDES DEL CORNEZUELO). El pramipexol y el ropinirol son agonistas en todos los receptores de la familia D_2 y también se unen con la mayor afinidad con el receptor subtipo D_3. Además de su utilidad en el tratamiento de la PD, el ropinirol también tiene la aprobación de la FDA como tratamiento del RLS. Se ha observado una ligera hipofunción dopaminérgica en los pacientes con este síndrome.

AGONISTAS DEL RECEPTOR D_4 Y ADHD. El receptor D_4 es significativo en la ADHD; existe una relación entre la variante de D_4 VNTR de siete repeticiones y los pacientes con ADHD. Los agonistas selectivos de D_4 parecen alentadores para la siguiente generación de tratamiento para el ADHD.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PARA DOPAMINA

Como sucede con los agonistas del receptor para DA, la falta de antagonistas específicos por subtipos ha limitado la utilidad terapéutica de este grupo de ligandos. Ahora existen antagonistas selectivos como agentes experimentales (cuadro 13-6). Muchos antagonistas de subtipos específicos están en las etapas iniciales de pruebas preclínicas para valorar su utilidad terapéutica.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PARA DOPAMINA Y ESQUIZOFRENIA. Los antagonistas del receptor para DA son la base del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Aunque es probable que muchos sistemas de neurotransmisores contribuyan a la compleja patología de la esquizofrenia (capítulo 16), la disfunción de la dopamina se considera la base del trastorno: todos los antipsicóticos usados en la clínica tienen gran afinidad por los receptores dopaminérgicos. Los compuestos usados en el tratamiento de la esquizofrenia se clasifican como antipsicóticos típicos (primera generación) o antipsicóticos atípicos (caracterizados por la falta de efectos colaterales extrapiramidales). La mayoría de los antipsicóticos atípicos son antagonistas de baja afinidad por el receptor D_2 y antagonistas de alta afinidad o agonistas inversos en el receptor $5HT_{2A}$. Algunos de los fármacos nuevos en desarrollo no se ajustan a este esquema de clasificación, incluido el agonista selectivo del receptor D_1 dihidrexidina.

ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos atípicos. El primer antipsicótico usado en el tratamiento de la esquizofrenia fue la *clorpromazina*. Sus propiedades antipsicóticas se atribuyeron a su antagonismo en los receptores para DA, sobre todo el receptor D_2. Se desarrollaron ligandos más selectivos por D_2 para mejorar las propiedades antipsicóticas, como el haloperidol y compuestos selectivos D_2 similares (capítulo 16).

Antipsicóticos atípicos. Esta clase de antipsicóticos comenzó con la *clozapina*. La falta de efectos colaterales extrapiramidales se atribuyó a su afinidad mucho menor por el receptor D_2 en comparación con los antipsicóticos típicos. Los fármacos atípicos también tienen menor probabilidad de estimular la producción de prolactina. La clozapina tiene mayor afinidad por el receptor D_4. La mayoría de los antipsicóticos atípicos son antagonistas de baja afinidad en el receptor D_2 y antagonistas de alta afinidad o agonistas inversos en el receptor $5HT_{2A}$.

El *aripiprazol* tiene menos efectos colaterales que los primeros antipsicóticos atípicos. El aripiprazol diverge del perfil atípico usual de dos maneras: primera, tiene mayor afinidad por los receptores D_2 que por los receptores $5HT_{2A}$; segundo, es un agonista parcial de los receptores D_2. Como agonista parcial, el aripiprazol puede disminuir la hiperfunción dopaminérgica subcortical por competencia con la dopamina por la unión con el receptor, al tiempo que intensifica la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal al actuar como agonista. Por consiguiente, el doble mecanismo derivado de un agonista parcial puede aliviar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR D_3 Y DROGADICCIÓN. Los antagonistas selectivos D_3 parecen alentadores en el tratamiento de la adicción.

capítulo 14

Neurotransmisión y sistema nervioso central

PRINCIPIOS DE LA ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El cerebro es un complejo ensamble de neuronas y núcleos que interactúan y regulan sus actividades entre sí en forma dinámica, casi siempre mediante neurotransmisión química. Es útil examinar las principales regiones anatómicas del sistema nervioso central (SNC) y sus relaciones con los sistemas neurotransmisores específicos, así como el efecto de los fármacos en ellas.

ORGANIZACIÓN CELULAR DEL CEREBRO

Neuronas. Las neuronas se clasifican según su función (sensitivas, motoras o interneuronas), localización, identidad del transmisor que sintetizan o liberan o según la(s) clase(s) de receptores que expresan en su superficie. Las neuronas tienen las características citológicas de las células secretoras muy activas con grandes núcleos: grandes cantidades de retículo endoplásmico liso y rugoso; y abundantes cúmulos de retículo endoplásmico liso especializado (complejo de Golgi), en los que se empacan los productos secretorios de la célula en organelos limitados por membrana para transportarlos del pericarion al axón o dendritas. Los sitios de comunicación interneuronal en el SNC se denominan *sinapsis*. Como las "uniones" periféricas, las sinapsis centrales también se caracterizan por acumulaciones de organelos diminutos (50 a 150 nm) *vesículas sinápticas*. Las proteínas de estas vesículas tienen funciones específicas en el almacenamiento de los transmisores, el acoplamiento de las vesículas y la secreción y nuevo almacenamiento del transmisor liberado.

Células de soporte. En el SNC existen más células de soporte que neuronas; estas células incluyen la macroglía, microglía, elementos vasculares, las células formadoras de líquido cefalorraquídeo (LCR) del plexo coroideo situado dentro del sistema ventricular intracerebral, y las meninges, que cubren la superficie del cerebro y constituyen la envoltura que contiene el LCR. Las de la macroglía son las células de soporte más abundantes; algunas se clasifican como *astrocitos* (células intercaladas entre la vasculatura y las neuronas, a menudo alrededor de compartimientos individuales de complejos sinápticos). Los astrocitos tienen diversas funciones metabólicas de apoyo, como la producción de intermediarios energéticos y la eliminación complementaria de neurotransmisores después de su liberación. La *oligodendroglía*, una segunda categoría de macroglía, son las células que producen la mielina, que está constituida por múltiples capas de sus membranas compactadas, aísla bioeléctricamente los segmentos de axones y acelera la velocidad de conducción del potencial de acción. La microglía son elementos derivados del mesodermo y relacionados con el linaje de macrófagos/monocitos. Algunas células de la microglía se encuentran dentro del cerebro, pero pueden atraerse más células de esta clase al cerebro durante periodos de inflamación después de una infección microbiana o lesión cerebral.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA. La *barrera hematoencefálica* (BBB, *blood-brain barrier*) es una importante delimitación entre la periferia y el CNS que forma una barrera de permeabilidad a la difusión pasiva de sustancias de la circulación sanguínea al interior de varias regiones del sistema nervioso central. La BBB disminuye el ritmo de acceso de muchas sustancias del plasma al cerebro y en las células que la constituyen se localizan varios sistemas de exportación farmacológica (capítulo 5). Existe una excepción para las moléculas lipófilas, que se difunden con libertad a través de la BBB y se acumulan en el cerebro.

Esta barrera no existe en el sistema nervioso periférico y es mucho menos notable en el hipotálamo y varios pequeños órganos especializados (los órganos circunventriculares) que recubren el tercer y cuarto ventrículos del cerebro: la eminencia media, área postrema, glándula pineal y órgano subfornical y el órgano subcomisural.

Existen barreras selectivas al ingreso y egreso del cerebro para moléculas pequeñas cargadas como los neurotransmisores, sus precursores y metabolitos, y algunos fármacos. Estas barreras de difusión se consideran como una combinación de la partición de un soluto a través de la vasculatura (que rige el paso por propiedades definibles como el peso molecular, carga y lipofilia) y la presencia o ausencia de sistemas de transporte dependientes de energía (capítulo 5). Las excepciones importantes son los transportadores de captación específicos para aminoácidos, uno de los cuales contribuye a la utilidad terapéutica de la L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El cerebro elimina los metabolitos de los transmisores hacia los ventrículos laterales llenos de líquido por excreción mediante el sistema de transporte ácido del plexo coroideo. Las sustancias que rara vez tienen acceso al cerebro desde

el torrente sanguíneo suelen llegar a este órgano cuando se inyectan en forma directa en el LCR. Bajo ciertas condiciones, es posible abrir la BBB, cuando menos de manera transitoria, a fin de permitir la entrada de agentes quimioterapéuticos. La isquemia y la inflamación cerebral también modifican la BBB, incrementando el acceso a sustancias que por lo general no afectarían al cerebro.

COMUNICACIÓN QUÍMICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Un concepto central de la neuropsicofarmacología es que los fármacos que influyen en el comportamiento y mejoran el estado funcional de los pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas actúan mediante la intensificación o amortiguación de la efectividad de transmisores y conductos específicos.

Los sitios de acción identificados para los fármacos de acción central incluyen *conductos iónicos* que median el cambio en la excitabilidad inducida por los neurotransmisores; *receptores para neurotransmisores*, y *proteínas de transporte* que reacumulan el transmisor liberado. Las proteínas *transportadoras* incluyen las específicas para norepinefrina, dopamina y serotonina (NET, DAT y SERT) que acumulan el transmisor liberado, y las que lo empacan para usarlo de nuevo (p. ej., VMAT2). La inhibición de la *recaptación* aumenta la concentración y el tiempo de permanencia del transmisor en el espacio sináptico (p. ej., como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la cocaína). La inhibición del *almacenamiento vesicular* permite el agotamiento del neurotransmisor liberable (p. ej., inhibición de VMAT2 y el almacenamiento de norepinefrina por efecto de la reserpina).

Es necesario comprender el nivel de sistemas para ensamblar las propiedades estructurales y funcionales de los sistemas específicos de transmisores centrales, los cuales vinculan las neuronas que producen y liberan un neurotransmisor determinado con sus efectos conductuales. El concepto completo de modelos animales para las enfermedades psiquiátricas humanas se basa en la suposición de que los científicos pueden inferir correctamente a partir de las observaciones del comportamiento y la fisiología (frecuencia cardiaca, respiración, locomoción, etc.) que los estados experimentados por los animales son equivalentes a los estados emocionales experimentados por seres humanos con cambios fisiológicos similares.

IDENTIFICACIÓN DE LOS TRANSMISORES CENTRALES. Los criterios para la identificación de los transmisores centrales requieren los mismos datos que se utilizan para establecer los transmisores del sistema nervioso autónomo (capítulo 8).

- *Es necesario demostrar que el transmisor está presente en las terminales presinápticas y en las neuronas de las que nacen dichas terminales.*
- *El transmisor debe liberarse del nervio presináptico en forma concomitante con la actividad del nervio presináptico.*
- *Cuando se aplica experimentalmente a las células efectoras, los efectos del supuesto transmisor deben ser idénticos a los efectos de la estimulación de la vía presináptica.*
- *Los agonistas y antagonistas farmacológicos específicos deben simular y antagonizar, respectivamente, las funciones medidas del supuesto transmisor con las afinidades y orden de potencia apropiados.*

Muchas terminaciones cerebrales y medulares contienen más de una sustancia transmisora. Las sustancias coexistentes (con supuesta liberación simultánea) pueden actuar de manera conjunta en la membrana postsináptica o actuar en la membrana presináptica para influir en la liberación del transmisor de la terminación presináptica. Está claro que si más de una sustancia transmite información, no puede esperarse que un agonista o antagonista individual simule o contrarreste por completo la activación de un elemento presináptico determinado. El almacenamiento y liberación conjuntos de ATP y norepinefrina son un ejemplo. Además de liberarse como cotransmisor con otras aminas biógenas, el ATP y la adenosina median diversos efectos a través de interacciones con receptores *purinérgicos*.

MUCHOS NEUROTRANSMISORES Y FÁRMACOS ACTÚAN EN MACROMOLÉCULAS NEURONALES IDENTIFICADAS

Varios mecanismos moleculares vinculan la ocupación del receptor con respuestas biológicas (capítulo 3). Los fenómenos subsiguientes al receptor más frecuentes son los cambios en el *flujo iónico a través de los conductos* formados por un complejo receptor de múltiples unidades y la alteración de la señalización intracelular mediante sistemas de receptor transmembrana.

CONDUCTOS IÓNICOS. La excitabilidad eléctrica de las neuronas se logra mediante la modificación de los conductos iónicos en la membrana plasmática de las neuronas. El flujo del Na^+, K^+ y Ca^{2+}, así como los aniones Cl^-, está regulado mediante conductos iónicos muy específicos. Estos conductos se agrupan según su estructura y se denominan conductos dependientes de voltaje (figura 14-1) y conductos de Cl^- (figura 14-2). Los conductos iónicos activados por ligando, regulados por la unión de neurotransmisores,

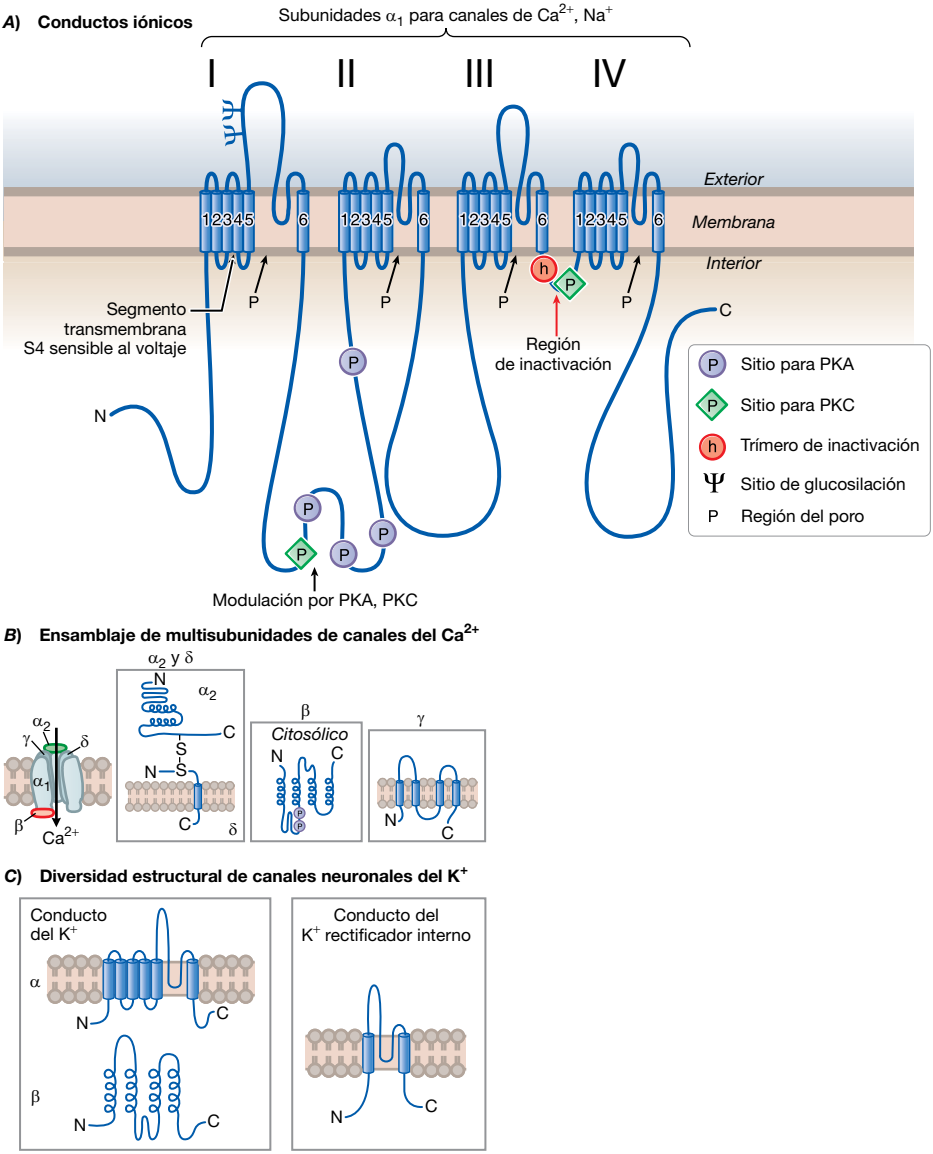


Figura 14-1 *Similitudes estructurales de los conductos de Na^+, Ca^{2+} y K^+ dependientes de voltaje.* ***A)*** La subunidad α_1 en ambas regiones que conectan los segmentos 5 y 6 de cada dominio forman el poro del conducto. El segmento 4 de cada dominio incluye el sensor de voltaje. (Adaptado con autorización a partir de Catterall W. Neuron, 2000;26:13–25.© Elsevier.) ***B)*** El conducto de Ca^{2+} también requiere varias pequeñas proteínas auxiliares (α_2, β, γ y δ); las subunidades α_2 y δ están vinculadas mediante un enlace disulfuro. También existen subunidades reguladoras para los conductos de Na^+. ***C)*** Conductos de K^+ sensibles al voltaje (K_v) y el conducto de K^+ de activación rápida (K_A) comparten una supuesta estructura similar con seis cruces por la membrana semejante a la configuración general 1 de unidad repetida de la estructura del conducto de Na^+ y Ca^{2+}; la proteína del conducto de K^+ rectificador de entrada (K_{ir}) conserva la configuración general de sólo las asas 5 y 6. Las subunidades β reguladoras (citosólicas) pueden alterar las funciones del conducto K_v. Los conductos dependientes de voltaje producen cambios rápidos en la permeabilidad iónica a lo largo de los axones y dentro de las dendritas, además del acoplamiento entre excitación y secreción que libera los neurotransmisores de los sitios presinápticos. El gradiente de Na^+ a través de la membrana (~ 140 mM en el exterior *vs* ~ 14 mM en el interior de la célula) indica que los aumentos en la permeabilidad al Na^+ causan *despolarización*. En contraste, el gradiente de K^+ (~ 4 mM en el exterior *vs* ~ 120 mM en el interior) es tal que el aumento en la permeabilidad al K^+ causa *hiperpolarización*. Los cambios en la concentración del Ca^{2+} intracelular (Ca^{2+} libre extracelular: 1.25 mM; Ca^{2+} intracelular: en reposo ~ 100 nM, se eleva a ~ 1 μM cuando se estimula la entrada de Ca^{2+}) afecta múltiples procesos celulares y son cruciales para la liberación de neurotransmisores.

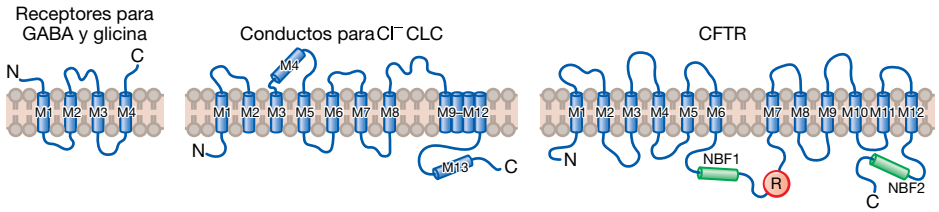


Figura 14-2 *Tres familias del conducto de Cl^-*. Debido al gradiente a través de la membrana plasmática (~ 116 mM en el exterior *vs* 20 mM en el interior de la célula), la activación de los conductos de Cl^- causa un potencial postsináptico inhibidor (IPSP) que amortigua la excitabilidad neuronal; la inactivación de estos conductos puede causar hiperexcitabilidad. Existen tres tipos distintivos de conducto de Cl^-:

- Los *conductos activados por ligando* se vinculan con transmisores inhibidores, como GABA y glicina.
- Los *conductos ClC*, de los que se han clonado nueve subtipos, afectan el flujo de Cl, el potencial de membrana y el pH de las vesículas intracelulares.
- Los *conductos regulados por conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (CFTR)* se unen con ATP y están regulados por la fosforilación de los residuos de serina.

(M, dominios transmembranarios; NBF, pliegue para unión con nucleótido; R, dominio regulador [fosforilación].) (Reproducida con autorización a partir de Jentsch J. Chloride channels: A molecular perspective. *Curr Opin Neurobiol*, 1996;6:303–310. Copyright © Elsevier.)

constituyen otro grupo distinto de conductos iónicos; un ejemplo prominente es el receptor nicotínico para acetilcolina (ACh), que al activarse se convierte en un conducto para Na^+ (figuras 11-1 y 11-2).

Las otras dos familias de conductos regulan los flujos iónicos: *conductos activados por nucleótidos cíclicos* (CNG) y *conductos con potencial receptor transitorio* (TRP). Los conductos CNG consisten en dos grupos:

- Los conductos CNG, que tienen funciones importantes en la transducción sensorial para los receptores olfatorios y fotorreceptores.
- Los conductos regulados por nucleótidos cíclicos (HCN) y activados por hiperpolarización.

Los conductos HCN son conductos catiónicos que se abren con la hiperpolarización y se cierran con la despolarización; con la unión directa de AMP cíclico o GMP cíclico, las curvas de activación de los conductos se desplazan hacia potenciales más hiperpolarizados. Los conductos tienen funciones especiales en las células marcapaso cardiacas y quizá en las neuronas con descargas rítmicas.

Los conductos TRP son una familia de receptores que cruzan seis veces la membrana y contienen un poro permeable a cationes. Los conductos TRP responden a múltiples estímulos y participan en la fisiología sensitiva, incluidas la termosensibilidad, osmosensibilidad y el gusto. Los integrantes de la subfamilia IRPV (receptores vanilloides) interactúan con ligandos como el canabinoide endógeno anandamida y la capsaicina, un componente "picante" o "irritante" de los chiles.

SISTEMAS DE RECEPTOR TRANSMEMBRANA. Diversos receptores de la membrana interactúan con neurotransmisores y neurohormonas. Estos sistemas se describen con detalle en el capítulo 3.

SEÑALIZACIÓN CELULAR Y TRANSMISIÓN SINÁPTICA. La mayor parte de la comunicación intercelular en el SNC implica transmisión química que requiere especializaciones por serie para la síntesis, almacenamiento, liberación, identificación y terminación del efecto de los transmisores (figuras 14-3; 8-2, 8-3 y 8-5). Además de los neurotransmisores primarios (casi siempre vesiculares), existen neurohormonas, neuromoduladores y factores neurotróficos que influyen en la función del SNC.

NEUROHORMONAS. La hipófisis anterior y posterior secretan diversas hormonas y factores de liberación. Las neuronas hipotalámicas que afectan la hipófisis anterior liberan sus hormonas al sistema sanguíneo portal hipotálamo-adenohipofisario, que las traslada a la hipófisis anterior, donde regulan la liberación de hormonas tróficas (o sea, ACTH, FSH, GH, LH, prolactina) a la sangre. Otras neuronas hipotalámicas se proyectan a la hipófisis posterior, donde liberan su contenido peptídico, oxitocina y arginina vasopresina (hormona antidiurética) a la circulación sistémica (capítulos 25 y 38, figura 38-1).

NEUROMODULADORES. La característica distintiva de un modulador es que se origina en sitios no sinápticos y aun así influye sobre la excitabilidad de las células nerviosas. Los elementos como el CO_2 y el amoniaco, que provienen

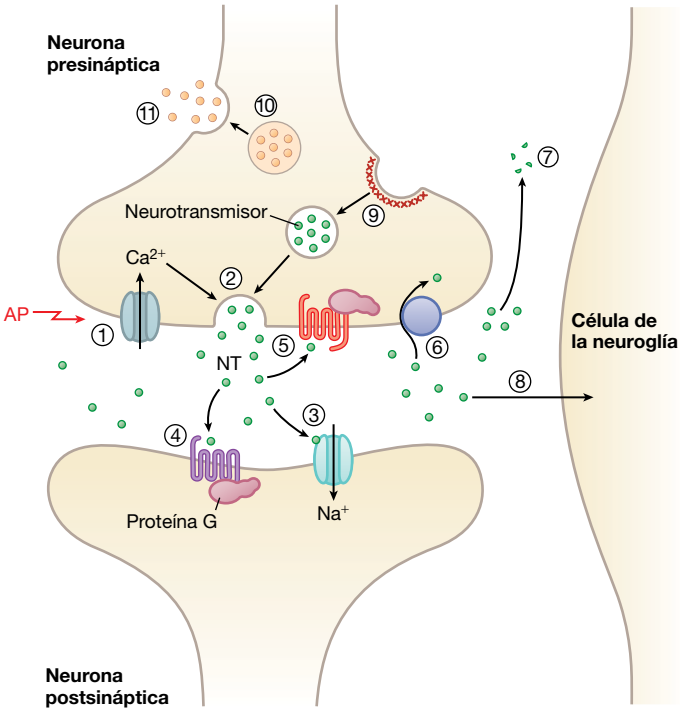


Figura 14-3 *Liberación, acción e inactivación del transmisor.* La despolarización abre los conductos de Ca^{2+} dependientes del voltaje en la terminación nerviosa presináptica. (1) La entrada de Ca^{2+} durante un potencial de acción (AP) desencadena (2) la exocitosis de pequeñas vesículas sinápticas que almacenan el neurotransmisor (NT) implicado en la neurotransmisión rápida. El neurotransmisor liberado interactúa con los receptores en las membranas postsinápticas que se acoplan de manera directa con conductos iónicos (3) o actúan a través de segundos mensajeros, como los (4) GPCR. Los receptores para el neurotransmisor en la membrana de la terminación nerviosa presináptica (5) pueden inhibir o intensificar la exocitosis subsiguiente. El neurotransmisor liberado se inactiva por la recaptación hacia la terminación nerviosa mediante (6) una proteína de transporte acoplada con el gradiente de Na^+ (p. ej., para DA, NE y GABA) o mediante (7) la degradación (ACh, péptidos) o por (8) la captación y metabolismo de las células gliales (Glu). La membrana de la vesícula sináptica se recicla mediante (9) endocitosis mediada por clatrina. Los neuropéptidos y proteínas se almacenan en (10) gránulos centrales más grandes y densos dentro de la terminación nerviosa. Estos gránulos centrales densos se liberan de (11) sitios distintos a las zonas activas después de la estimulación repetitiva.

de neuronas o de glía activas, son moduladores potenciales a través de acciones no sinápticas. De igual manera, las hormonas esteroideas circulantes, los esteroides producidos por el sistema nervioso (o sea, neuroesteroides), la adenosina liberada del tejido local y otras purinas, eicosanoides y óxido nítrico (NO) se consideran moduladores o neurotransmisores.

FACTORES NEUROTRÓFICOS. Son sustancias producidas en el SNC por neuronas, astrocitos, microglía o células inflamatorias o inmunitarias que ayudan a las neuronas en sus intentos para reparar daños. Se reconocen siete categorías de péptidos neurotróficos:

- Las *neurotrofinas clásicas* (factor de crecimiento neuronal, factor neurotrófico derivado del cerebro y las neurotrofinas relacionadas).
- Los *factores neuropoyéticos* (p. ej., el factor colinérgico de diferenciación [llamado también factor inhibidor de la leucemia], factor neurotrófico ciliar y algunas interleucinas).
- Péptidos del factor de crecimiento, como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores transformadores de crecimiento (TGF) α y β, factor neurotrófico derivado de células de la neuroglía y activina A.
- Factores de crecimiento de fibroblastos.
- Factores de crecimiento semejantes a la insulina.
- Factores de crecimiento derivados de plaquetas.
- Moléculas guiadoras del axón, algunas de las cuales también influyen en las células del sistema inmunitario.

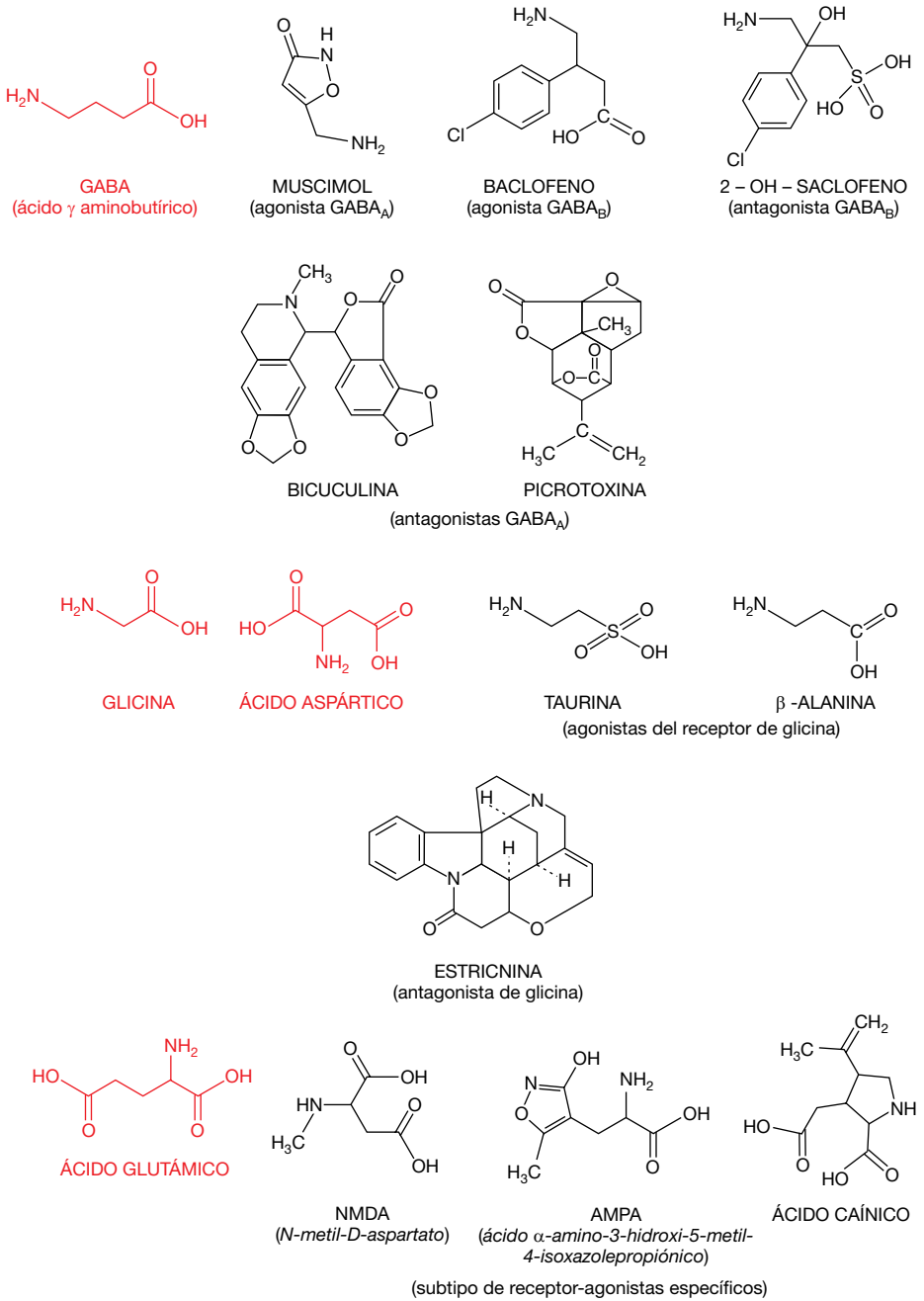


Figura 14-4 *Transmisores aminoácidos y congéneres.*

NEUROTRANSMISORES CENTRALES

Los neurotransmisores pueden describirse por categorías químicas: aminoácidos, aminas y neuropéptidos. Otras sustancias que pueden participar en la transmisión sináptica central incluyen purinas (como la adenosina y el ATP), óxido nítrico (NO) y derivados del ácido araquidónico.

AMINOÁCIDOS. El SNC contiene concentraciones altas únicas de ciertos aminoácidos, en particular glutamato y ácido γ-aminobutírico (GABA), que tienen un potente efecto en la activación neuronal. Tienen una presencia ubicua en el cerebro y tienen efectos prontos, potentes y fáciles de revertir, aunque redundantes, en las neuronas. Los aminoácidos dicarboxílicos (p. ej., glutamato y aspartato) causan excitación, mientras que los aminoácidos monocarboxílicos (p. ej., GABA, glicina, alanina β y taurina) son inhibidores. Después del surgimiento de antagonistas selectivos, se volvió posible la identificación de receptores selectivos y los subtipos de receptores. La figura 14-4 muestra estos aminoácidos transmisores y sus congéneres farmacológicos.

GABA. Los receptores del GABA se dividen en tres tipos principales:

- El *receptor $GABA_A$* (el subtipo más prominente de receptor GABA), un conducto iónico para cloro activado por ligando, o *receptor ionotrópico*.
- El *receptor $GABA_B$*, un receptor acoplado a proteína G (GPCR) o receptor metabotrópico.
- El *receptor $GABA_C$*, un conducto de Cl activado por transmisor.

El receptor $GABA_A$ está bien caracterizado como el sitio de acción de muchos fármacos con actividad neurológica, en particular benzodiacepinas, barbitúricos, etanol, esteroides anestésicos y anestésicos volátiles (figura 14-5). Es probable que el receptor $GABA_A$ tenga estructura pentamérica o tetramérica, con subunidades que se ensamblan alrededor de un poro central. La principal forma del receptor $GABA_A$ contiene al menos tres subunidades diferentes α, β y γ, con estequiometría probable de 2α, 2β, 1γ. Se requieren las tres subunidades para interactuar con las benzodiacepinas que tienen el perfil esperado de un receptor $GABA_A$ natural.

Los receptores $GABA_B$ o GABA metabotrópicos interactúan con G_i para inhibir la adenilato ciclasa, activar los conductos de K^+ y reducir la conductancia de Ca^{2+}, y con G_q para intensificar la actividad de fosfolipasa C (PLC). Los receptores $GABA_B$ presinápticos funcionan como autorreceptores, inhiben la liberación de GABA y es probable que tengan el mismo papel en las neuronas que liberan otros transmisores. El receptor $GABA_C$ tiene una distribución menos amplia que los subtipos A y B. El GABA es más potente por un orden de magnitud en los receptores $GABA_C$ que en los $GABA_A$, y varios agonistas $GABA_B$ (p. ej., baclofeno) y moduladores (p. ej., benzodiacepinas y barbitúricos) no interactúan con los receptores $GABA_C$. Los receptores $GABA_C$ se encuentran en la retina, médula espinal, colículo superior e hipófisis.

El GABA media las acciones inhibidoras de las interneuronas locales en el cerebro y también puede mediar la inhibición sináptica en la médula espinal. Las neuronas que contienen GABA a menudo expresan al mismo tiempo uno o más neuropéptidos.

Los compuestos más útiles para confirmar los efectos mediados por GABA han sido la *biculina* y *picrotoxina*, pero muchos convulsivantes cuyas acciones no se explicaban antes (como *penicilina* y pentilenetetrazol) son antagonistas relativamente selectivos de la acción de GABA. Todavía no se obtienen efectos terapéuticos útiles con los compuestos que simulan al GABA (como *muscimol*), que inhiben su recaptación activa (como *2,4-diaminobutirato, ácido nipecótico* y *guvacina*) o que alteran su recambio (como el *ácido aminooxiacético*).

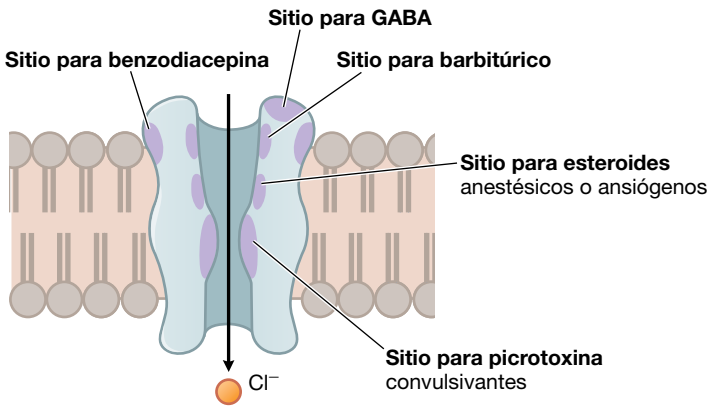


Figura 14-5 *Sitios de unión farmacológica en el receptor $GABA_A$.* (Reproducida con autorización a partir de Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C., eds. Molecular Neuropharmacology. Nueva York: McGraw-Hill, 2009, p. 135. © 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

GLICINA. Muchas de las características descritas para la familia del receptor $GABA_A$ se aplican al receptor inhibitorio de la glicina que es prominente en el tronco encefálico y la médula espinal. Se ensamblan múltiples subunidades en una variedad de subtipos del receptor de glicina, cuyo significado funcional completo se desconoce.

GLUTAMATO Y ASPARTATO. Estos dos aminoácidos tienen poderosos efectos excitatorios sobre las neuronas de virtualmente todas las regiones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de glutamato se clasifican desde el punto de vista funcional en receptores de *conductos iónicos controlados por ligando ("ionotrópicos")* o como *GPCR "metabotrópicos"* (cuadro 14-1). Los conductos iónicos controlados por ligando se clasifican adicionalmente en receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores no-NMDA. Estos últimos incluyen los receptores del ácido *α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA)* y del *ácido kaínico (KA)*.

Los agonistas del receptor para NMDA incluyen bloqueadores del conducto abierto, como la fenciclidina (PCP o "polvo de ángel"); los antagonistas incluyen al ácido 5,7-dicloroquinurénico, que actúa como sitio para unión con glicina alostérica, e ifenprodilo, que puede actuar como bloqueador del conducto cerrado. La actividad de los receptores NMDA es sensible al pH y a la modulación mediante diversos compuestos endógenos, como Zn^{2+}, algunos neuroesteroides, ácido araquidónico, reactivos de la óxido-reducción y poliaminas como la espermina. Los receptores NMDA participan en la transmisión sináptica normal; la activación de los receptores NMDA se relaciona más con la inducción de varias formas de plasticidad sináptica que con la señalización puntual rápida en el cerebro.

Cuadro 14-1

Clasificación de los receptores de glutamato y aspartato.[a]

CLASES FUNCIONALES	FAMILIAS GÉNICAS	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	
Ionotrópicos				
AMPA	GluR1, 2, 3, 4	AMPA Kainato (s)-5-fluorowilardina	CNQX NBQX GYK153655	
Kainato	GluR5, 6, 7 KA1, 2	Kainato ATPA	CNQX LY294486	
NMDA	NR1, 2A, 2B, 2C, 2D	Aspartato NMDA	D-AP5 2R-CPPeno MK-801 Ketamina Fenciclidina D-aspartato	
Metabotrópicos				SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR
Grupo 1	mGluR1 mGluR5	3,5-DHPG, quiscalato	AIDA CBPG	↑ G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}
Grupo 2	mGluR2 mGluR3	APDC, MGS0028 DCG-IV, LY354740	EGLU PCCG-4	↑ G_i-AC (↓ cAMP)
Grupo 3	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	L-AP-4 L-AP4 L-AP4 L-AP4, (S)-3,4-DCPG	MAP4 MPPG LY341495	↑ G_i-AC (↓ cAMP)

[a] El glutamato es el principal agonista en los receptores ionotrópicos y metabotrópicos para glutamato y aspartato. CNQX, 6-Ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; NBQX, 1,2,3,4-Tetrahidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxalina-7-sulfonamida; D-AP5, ácido D-2-amino-5-fosfonovalérico; AIDA, ácido 1-aminoindán-1,5-dicarboxílico; CBPG, (S)-(+)-2-(3'-carboxibiciclo(1.1.1)pentil)-glicina; EGLU, ácido (2S)-α-etilglutámico; PCCG-4, fenilcarboxiciclopropilglicina; MAP4, ácido (S)-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico; MPPG, (RS)-a-metil-4-fosfonofenilglicina; AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; ATPA, ácido 2-amino-3(3-hidroxi-5-tert-butilisoxa-zol-4-i)propanoico; NMDA, N-metil-D-aspartato; 3,5-DHPG, 3,5-dihidroxifenilglicina; DCG-IV, dicarboxiciclopropil glicina; L-AP-4, ácido L-2-amino-4-fosfonobutírico; (S)-3,4-DCPG, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina.

Los receptores de AMPA y de kainato median la despolarización rápida en casi todas las sinapsis glutamatérgicas en el cerebro y la médula espinal. Los receptores de AMPA o de kainato y los receptores de NMDA pueden estar colocalizados en muchas sinapsis glutamatérgicas. Un fenómeno bien caracterizado que implica a los receptores NMDA es la inducción de potenciación de largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) y su opuesto, la depresión de largo plazo (LTD, *long-term depression*) (figura 14-6).

EXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO. Las concentraciones elevadas de glutamato causan la muerte de las células neuronales (figura 14-7). Se piensa que la cascada de eventos que conduce a la muerte neuronal es desencadenada por la activación excesiva de receptores NMDA o AMPA y kainato, que permite una entrada significativa de Ca^{2+} a las neuronas. Es probable que la excitotoxicidad mediada por glutamato sea un mecanismo subyacente al daño cerebral que ocurre después de la isquemia o la hipoglucemia, durante las cuales existe liberación masiva y recaptación alterada de glutamato en las sinapsis que causa estimulación excesiva de los receptores para glutamato con muerte celular subsiguiente. Los antagonistas del receptor NMDA pueden atenuar la muerte de células neuronales inducida por la activación de estos receptores.

ACETILCOLINA. Los efectos de la ACh se deben a la interacción con una mezcla de receptores nicotínicos y muscarínicos. Los receptores nicotínicos para acetilcolina (figuras 11-1 y 11-2) se encuentran en ganglios autónomos, la glándula suprarrenal y en el SNC. Su activación por la ACh induce un aumento

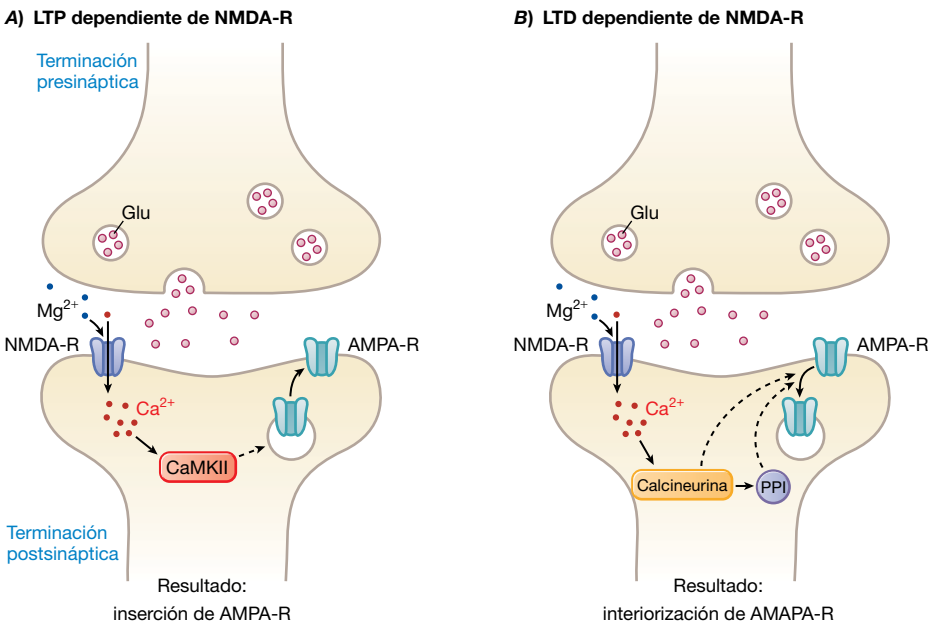


Figura 14-6 *LTP y LTD dependientes del receptor NMDA.* La potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) se refiere a un aumento prolongado (horas o días) en el tamaño de la respuesta postsináptica a un estímulo presináptico de potencia determinada. La activación de los receptores NMDA es obligada para la inducción del LTP que ocurre en el hipocampo. En condiciones normales, los receptores NMDA se bloquean con Mg^{2+} en los potenciales de membrana en reposo. Por tanto, la activación de los receptores NMDA requiere la unión con glutamato y la despolarización simultánea de la membrana postsináptica. Esto se logra mediante la activación de los receptores AMPA/cainato en las sinapsis cercanas que incluyen señales de distintas neuronas. Los receptores AMPA también están sometidos a regulación dinámica para modificar su sensibilidad al sinergismo con NMDA. Por consiguiente, los receptores NMDA pueden funcionar como detectores de coincidencia, y sólo se activan cuando existen señales simultáneas de dos o más neuronas. La depresión a largo plazo (LTD, *long-term depression*) es lo contrario de LTP. ***A)*** El LTP dependiente del receptor NMDA requiere la activación del receptor NMDA postsináptico que induce un aumento del Ca^{2+} y activación de la CaM cinasa II (CaMKII). La inserción del receptor AMPA en la membrana postsináptica es un mecanismo importante para la expresión subyacente del LTP. ***B)*** El LTD dependiente del receptor NMDA se desencadena por la entrada de Ca^{2+} a través de los conductos del receptor NMDA postsináptico, lo que incrementa la actividad de las proteínas cinasas calcineurina y PP1. El LTD se produce cuando los receptores AMPA postsinápticos se interiorizan. (Copiada con autorización a partir de Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C., eds. *Molecular Neuropharmacology*. Nueva York: McGraw-Hill, 2009, p. 132. © 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

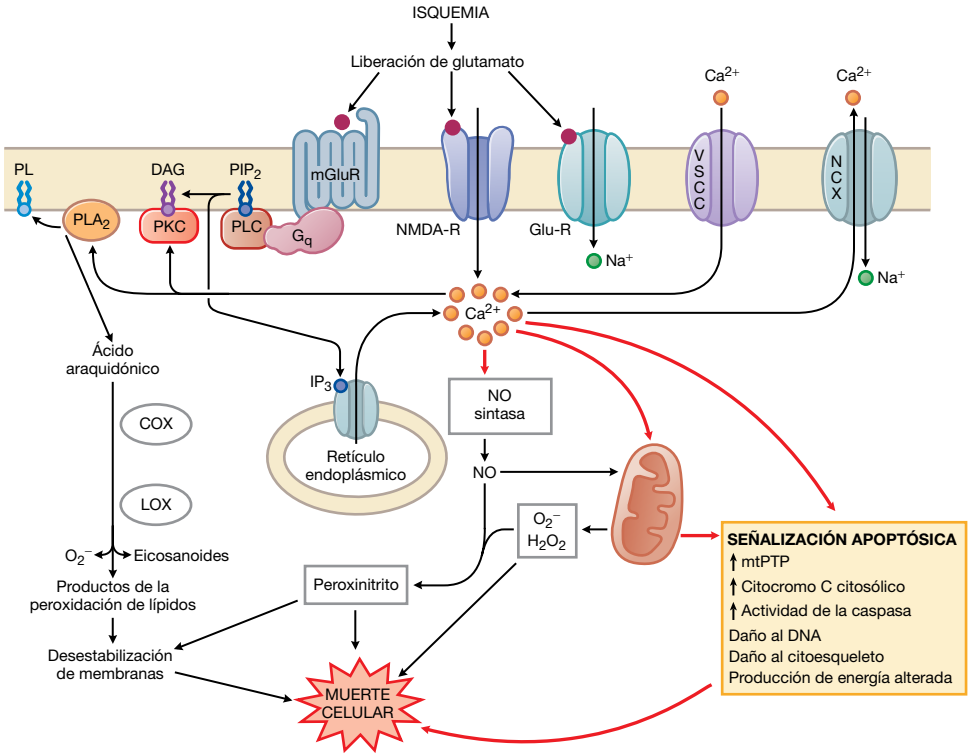


Figura 14-7 *Mecanismos que contribuyen a la lesión neuronal durante la liberación de glutamato inducida por isquemia y reperfusión.* Varias vías contribuyen a la lesión neuronal exocitotóxica, el exceso de Ca^{2+} citosólico tiene un papel desencadenante. *DAG*, diacilglicerol; *GluR*, receptores para glutamato tipo AMPA/cainato; IP_3, trifosfato de inositol; *mGluR*, receptor para glutamato metabotrópico; *NMDA-R*, receptor para *N*-metil-D-aspartato; O_2^-, radical superóxido; PIP_2, 4,5-difosfato de fosfatidilinositol; PKC, proteína cinasa C; PL, fosfolípidos, PLA_2/C fosfolipasas, VSCC, conducto para Ca^{2+} sensible al voltaje. COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; NCX, intercambiador Na^+/Ca^{2+}; mtPTP, poro de transición de permeabilidad mitocondrial. (Reproducida con autorización de Dugan L.L., Kim-Han J.S.: Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress, en Siegel G.S., Albers R.W., Brady S., Price D., eds. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 7a. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006, p. 564. © 2006, American Society for Neurochemistry.)

rápido en la entrada de Na^+, despolarización y activación de la entrada de Ca^{2+} sensible al voltaje. Existen cinco subtipos de receptores muscarínicos, todos los cuales se expresan en el cerebro. Los receptores M_1, M_3 y M_5 se acoplan con G_q, mientras que M_2 y M_4 se acoplan con G_i (cuadro 14-2).

Cuadro 14-2

Subtipos de receptores muscarínicos en el SNC.

SUBTIPO	ANTAGONISTAS SELECTIVOS	FAMILIA DE PROTEÍNA G	LOCALIZACIÓN EN EL SNC
M_1	Pirenzepina, telenzepina, 4-DAMP	G_q	Corteza, hipocampo, cuerpo estriado
M_2	AF-Dx-384, metoctramina	G_i	Prosencéfalo basal, tálamo
M_3	Darifenacina, 4-DAMP	G_q	Corteza, hipocampo, tálamo
M_4	AF-Dx-384, 4-DAMP	G_i	Corteza, hipocampo, cuerpo estriado
M_5	4-DAMP	G_q	Sustancia negra

Los agonistas no selectivos incluyen carbacol, pilocarpina y oxotremorina. Los antagonistas no selectivos incluyen atropina y escopolamina. McN-A-3436 es un agonista selectivo del receptor M_1. 4-DAMP, 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina.

Cuadro 14-3

Receptores de dopamina en el SNC.

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	FAMILIA DE PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZACIÓN
D_1	SKF82958 SKF81297	SCH23390 SKF83566, haloperidol	G_s	Neoestriado, corteza cerebral, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens
D_2	Bromocriptina, apomorfina	Racloprida, sulpirida, haloperidol	G_i	Neoestriado, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens
D_3	Quinpirol, 7-OH-DPAT	Racloprida	G_i	Núcleo accumbens, islas de Calleja
D_4		Clozapina, L-745, 870, sonepiprazol	G_i	Mesencéfalo, amígdala, hipocampo, hipotálamo
D_5	SKF38393	SCH23390	G_s	

7-OH-DPAT, 7-hidroxi-N,N-di-n-propilo-2-aminotetralina.

CATECOLAMINAS. El cerebro contiene sistemas neuronales separados que utilizan tres diferentes catecolaminas: dopamina (DA), norepinefrina (NE) y epinefrina (EPI). Cada sistema es anatómicamente distinto y tiene funciones separadas dentro de su campo de inervación.

DOPAMINA. Más de la mitad del contenido de catecolamina del SNC es dopamina (DA). Los cinco receptores para DA son GPCR que regulan la actividad de la adenilato ciclasa mediante el acoplamiento con G_s (D_1 y D_5) y G_i ($D_{2\text{-}4}$) (cuadro 14-3). Las vías que contienen DA y sus receptores se implicaron en la fisiopatología de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson, así como en los efectos colaterales causados por el tratamiento farmacológico de estos trastornos (capítulos 16 y 22).

Cuadro 14-4

Receptores adrenérgicos en el SNC.

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	FAMILIA DE PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZACIÓN
α_{1A}	A61603, fenilefrina, oximetazolina	Nigulpidina, prazosina, 5-metilurapidilo	G_q	Corteza, hipocampo
α_{1B}	Fenilefrina, oximetazolina	Espiperona, prazosina, (+)-ciclazosina	G_q	Corteza, tronco encefálico
α_{1D}	Fenilefrina, oximetazolina	A-119637, tamsulosina	G_q	Corteza
α_{2A}	Oximetazolina, clonidina	Yohimbina, rauwolscina, bromocriptina	G_i	Locus ceruleus e hipocampo
α_{2B}	Clonidina, dexmedetomidina	Yohimbina, rauwolscina, lisurida	G_i	Diencéfalo
α_{2C}	Clonidina	Yohimbina, rauwolscina, lisurida	G_i	Distribución amplia
β_1	CGP12177 prenalterol	Alprenolol betazolol, metoprolol	G_s	Corteza e hipocampo
β_2	Fenoterol salmeterol	Propranolol ICI118551	G_s	Cerebelo, hipocampo, corteza
β_3	Carazolol	Carvedilol, tertalolol	? G_s	Desconocida

Existen grandes cantidades de dopamina en los ganglios basales. Hay tres vías principales que contienen dopamina en el SNC: la nigroestriada, la mesocortical/mesolímbica y la tuberoinfundibular, como se describe en el capítulo 13 y se muestra en la figura 13-7.

NOREPINEFRINA. Existen subtipos α y β de los receptores adrenérgicos en el SNC; todos son GPCR (cuadro 14-4 y capítulo 8).

Los receptores β se acoplan con G_s y por tanto, con adenilato ciclasa. Los receptores adrenérgicos α_1 se acoplan con G_q, lo que estimula la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC, y se relacionan sobre todo con neuronas. Los receptores α_1 en las neuronas efectoras noradrenérgicas responden a la norepinefrina con *respuestas despolarizantes* porque disminuye su conductancia del K^+. Los receptores adrenérgicos α_2 se encuentran en los elementos gliales y vasculares, así

Cuadro 14-5

Receptores 5HT en el SNC.

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	FAMILIA DE PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZACIÓN
$5HT_{1A}$	8-OH-DPAT, buspirona, lisurida	WAY 100135, NAD299	G_i	Hipocampo, septo, amígdala, rafé dorsal, corteza
$5HT_{1B}$	Sumatriptán, dihidroergotamina, oximetazolina	GR-127935, cetanserina	G_i	Sustancia negra, ganglios basales
$5HT_{1D}$	Sumatriptán, dihidroergotamina, oximetazolina	GR127935, metisergida, L-772405	G_i	Sustancia negra, cuerpo estriado, núcleo accumbens, hipocampo
$5HT_{1E}$	Eletriptán, ORG-5222		G_i	
$5HT_{1F}$	LY334370, naratriptán	Metisergida	G_i	Rafé dorsal, hipocampo, corteza
$5HT_{2A}$	DMT, DOB, DOI, ergotamina, LSD	Amoxapina, clorpromazina, cetanserina	G_q	Corteza, tubérculo olfatorio, claustro
$5HT_{2B}$	Cabergolina, 5-MeOT	Clozapina, lisurida, LY53857	G_q	No se localiza en el cerebro
$5HT_{2C}$	Ergotamina, DOI, lisurida	Amoxepina, fluoxetina, mesulergina	G_q	Ganglios basales, plexo coroideo, sustancia negra
$5HT_3$		Ondensetrón, granisetrón	Conducto iónico activado por ligando	Médula espinal, corteza, hipocampo, núcleos del tronco encefálico
$5HT_4$	Cisaprida, metoclopramida	GR113808, SB204070	G_s	Hipocampo, núcleo accumbens, cuerpo estriado, sustancia negra
$5HT_{5A}$		Metiotepina	G_s	Corteza, hipocampo, cerebelo
$5HT_{5B}$		Ergotamina, metiotepina	G_i?	Habénula, CA1 del hipocampo
$5HT_6$	Bromocriptina	Metiotepina, clozapina, amitriptilina	G_s	Cuerpo estriado, tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo
$5HT_7$	Pergolida, 5-MeOT	Metiotepina, clozapina, metergolina	G_s	Hipotálamo, tálamo, corteza, núcleo supraquiasmático

8-OH-DPAT, 8-hidroxi-N,N-dipropil-2-aminotetralina; DOB, 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina; DOI, (±)-2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina; DMT, N,N-dimetiltriptamina; 5-MeOT, 2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo) etanamina; LSD, dietilamida del ácido lisérgico.

como en neuronas. Son notorios en las neuronas noradrenérgicas, donde se supone que se acoplan con G_i, inhiben la adenilato ciclasa e inducen una *respuesta hiperpolarizante* debido a la intensificación del conducto rectificador de entrada de K^+ (mediante el heterodímero βγ). Los receptores α_2 son presinápticos y funcionan como autorreceptores inhibidores. Es probable que los efectos antihipertensivos de la clonidina se deban a la estimulación de esos autorreceptores.

Existen cantidades relativamente grandes de NE en el hipotálamo y ciertas zonas del sistema límbico (p. ej., el núcleo central de la amígdala, la circunvolución dentada del hipocampo). La NE también está presente en cantidades significativas en la mayor parte de las regiones del cerebro. Estudios de mapeo indican que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* inervan células efectoras específicas en un gran número de campos corticales, subcorticales y espinobulbares.

EPINEFRINA. En la formación reticular bulbar se encuentran neuronas que contienen EPI. No se han identificado sus propiedades farmacológicas.

5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA; 5HT). Existen cinco tipos de receptores 5HT con 14 subtipos (cuadro 14-5). Estos subtipos tienen perfiles característicos de unión con ligandos, se acoplan con distintos sistemas de señalización intracelular, tienen distribuciones específicas por subtipo en el SNC y median efectos conductuales distintivos de la 5HT. Todos los receptores 5HT son GPCR que se acoplan con diversas subunidades α de la proteína G, *excepto* el receptor $5HT_3$, que es un conducto iónico activado por ligando. Las localizaciones y propiedades de los receptores 5HT se resumen en el cuadro 13-1, sus acciones fisiológicas en diversas actividades del SNC en el cuadro 13-2, los fenómenos electrofisiológicos vinculados con la activación del receptor en el cuadro 13-4 y los aspectos de su farmacología clínica en el cuadro 13-5.

En el SNC de los mamíferos se encuentran neuronas que contienen 5HT en nueve núcleos situados en regiones de la línea media o adyacentes a ella (rafé) de la protuberancia y la porción superior del tronco encefálico. Las células que reciben una señal citoquímica demostrable de la 5HT, como el núcleo supraquiasmático, el cuerpo geniculado ventrolateral, la amígdala y el hipocampo, tienen una distribución uniforme y densa de terminaciones serotoninérgicas.

HISTAMINA. Se han descrito cuatro tipos de receptores para histamina; todos son GPCR que se acoplan para regular la adenilato ciclasa y PLC, como se describe en la figura 14-8. Los *receptores* H_1, los más prominentes, se localizan en la neuroglia, vasos y neuronas. Los *receptores* H_3, con gran sensibilidad a la histamina, se localizan sobre todo en los ganglios basales y regiones olfatorias del cerebro de la rata. Los *receptores* H_4 se expresan en las células de origen hematopoyético: eosinófilos, células T, mastocitos, basófilos y células dendríticas. Se postuló que los receptores H_4 participan en la inflamación y quimiotaxis. Para obtener detalles, consúltese el capítulo 32.

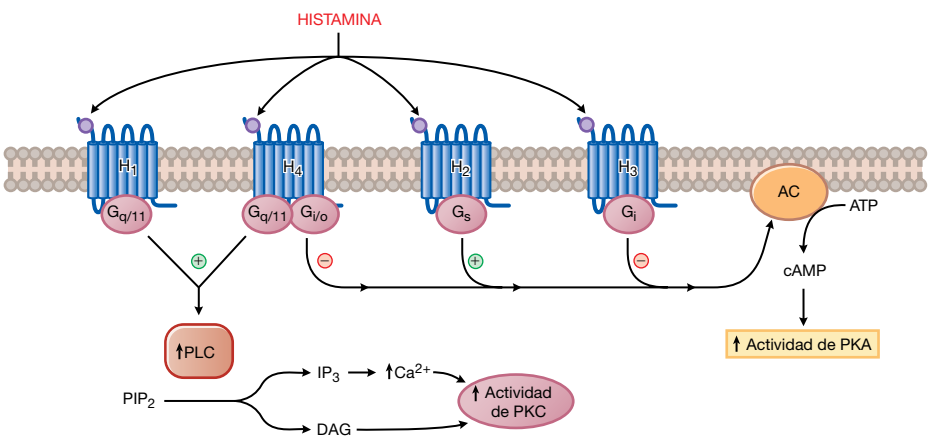


Figura 14-8 *Principales vías de señalización para los receptores de histamina.* La histamina puede acoplarse con diversas vías de transducción de señal vinculadas con proteínas G mediante cuatro receptores diferentes. El receptor H_1 y algunos receptores H_4 activan la vía de recambio del fosfatidilinositol mediante $G_{q/11}$. Los otros receptores se acoplan de manera positiva (receptor H_2) o negativa (receptores H_3 y H_4) con la actividad de la adenilato ciclasa mediante G_s y $G_{i/o}$.

Las neuronas histaminérgicas se localizan en la parte ventral posterior del hipotálamo; dan origen a los tractos ascendentes y descendentes largos que son típicos de los patrones característicos de otros sistemas aminérgicos. Se cree que el sistema histaminérgico influye en el despertar, temperatura corporal y dinámica vascular.

PÉPTIDOS. Se ha descrito un conjunto notable de neurotransmisores y neuromoduladores (cuadro 14-6). Mientras algunos de los péptidos del SNC (cuadro 14-6) funcionan por sí solos, se cree que la mayoría actúa en conjunto con los transmisores coexistentes (aminas biógenas y aminoácidos), pero su liberación se regula de manera independiente (figura 14-3). Muchos neuropéptidos actúan a través de GPCR (cuadro 14-7).

La síntesis de péptidos ocurre sobre todo en el pericarion; el péptido resultante se transporta luego a las terminaciones nerviosas. Mediante modificaciones posteriores a la traducción, los genes individuales pueden dar origen a múltiples neuropéptidos. Por ejemplo, el procesamiento proteolítico de la proopiomelanocortina (POMC) da lugar a la ACTH; hormona estimulante de los melanocitos (MSH) α, γ y β; y a la endorfina β (figura 14-9). Además, el corte y pegado alternativo de los trascritos de RNA puede generar distintas especies de RNA mensajero (p. ej., calcitonina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]).

CANABINOIDES. El Δ-9-tetrahidrocanabinol (THC) es una de varias sustancias activas de la mariguana (figura 14-10). Los principales efectos farmacológicos del THC se deben a su interacción con los *receptores CB*$_1$ en el SNC y los *receptores CB*$_2$ en la periferia. Tanto los receptores CB_1 como los CB_2 están vinculados con G_i y, por tanto, con la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa. Los ligandos endógenos naturales de estos receptores son los derivados del ácido araquidónico, que incluyen la *anandamida* y el *2-araquidonil glicerol* (figura 14-10).

El THC tiene efectos drásticos en el corto plazo, como la sensación de euforia y la percepción sensorial alterada. Los receptores CB_1 se encuentran sobre todo en los ganglios basales, hipocampo, cerebelo y corteza cerebral; la activación de los receptores CB_1 causa inhibición de la liberación de glutamato. Algunas células y tejidos no neuronales también expresan receptores CB_1, como los leucocitos y los testículos. Los receptores CB_2 se expresan en el bazo, amígdalas, médula ósea y en los leucocitos de la sangre periférica.

Cuadro 14-6

Ejemplos de neuropéptidos.

Familia de la calcitonina	**Hormonas hipofisarias**
Calcitonina	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	Hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH)
Hormonas hipotalámicas	Hormona del crecimiento (GH)
Oxitocina, vasopresina	Hormona estimulante del folículo (FSH)
Hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras	Lipotropina-β (β-LPH), hormona luteinizante (LH)
	Taquicininas
Factor liberador de corticotropina (CRF o CRH)	Neurocininas A y B
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Neuropéptido K, sustancia P
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)	**Familia del VIP-glucagón**
Somatostatina (SST)	Glucagón, péptido semejante a glucagón (GLP-1)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Péptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa (PACAP)
Familia del neuropéptido Y	Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Neuropéptido Y (NPY)	**Otros péptidos**
Neuropéptido YY (PYY)	Péptido relacionado con el agutí (ARP)
Polipéptido pancreático (PP)	Bombesina, bradicinina (BK)
Péptidos opioides	Colecistocinina (CCK)
Endorfina-β (también hormona hipofisaria)	Trascrito regulado por cocaína/anfetamina (CART)
Péptidos dinorfina	Galanina, grelina
Leu-encefalina, *met*-encefalina	Hormona concentradora de melanina (MCH)
	Neurotensina, factor de crecimiento nervioso (NGF)
	Orexinas, orfanina FQ (nociceptina)

Fuente: modificado con autorización a partir de Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C., eds. Molecular Neuropharmacology. Nueva York: McGraw-Hill, 2009, p. 184, Cuadro 7-1. *© 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc.*

Cuadro 14-7

Péptidos transmisores y receptores.

PÉPTIDO	RECEPTOR	AGONISTAS	MECANISMO EFECTOR	ANTAGONISTAS
Opioide	δ κ μ	DADLE, diprenorfina, bremazocina, etorfina DAMGO, etorfina	↑ G_i-AC (↓ cAMP)	Naltribeno, naltrindol nalmefeno, naltrexona diprenorfina, naltrexona
Somatostatina	SST_1 SST_2 SST_3 SST_4 SST_5	CST-17 BIM 23059 BIM 23066 CGP 23996 BIM 23313	↑ G_i-AC (↓ cAMP)	SRA880 D-Tyr8-CYN 154806 sst3-ODN-8 L-Tyr8-CYN 154806
Neurotensina	NTS1 NTS2	EISAI-1, JMV431, levocabastina	↑ G_q -PLC	SR142948A
Oxenina	OX_1 OX_2		↑ G_q -PLC	SB-410220
Taquicinina	NK_1 NK_2 NK_3	Metil éster de sustancia P β-{ala^2}NKA_{4-10} GR138676	↑ G_q -PLC	
CCK	CCK_1 CCK_2	ARL-15849, SR14613 BC-264, PBC-264	↑ G_q-PLC	FK-480, lintitript Triglumida, PD-149164
NPY	Y_1 Y_2 Y_4 Y_5		↑ G_i-AC (↓ cAMP) ↓ cAMP ↑ G_q-PLC ↑ G_i-AC (↓ cAMP)	GR231118 BIIE0246 CGP 71683A

DADLE, 2-alanil-leucina encefalina; DAMGO, 2-Ala-4-MePhe-5-Gly-encefalina.

Los esfuerzos para desarrollar antagonistas de CB_1, como rimonabant (figura 14-10), se enfocan en los posibles tratamientos para la drogadicción y obesidad. También se realizan esfuerzos para desarrollar agonistas que interactúan con los receptores CB_1 y CB_2 para aliviar el dolor. A veces, el THC (dronabinol) se usa para controlar la náusea y el dolor moderado (capítulo 46).

PURINAS. La adenosina, el trifosfato de adenosina (ATP), el difosfato de uridina (UTP y el trifosfato de uridina (UTP) tienen funciones como moléculas de señalización extracelulares. El ATP es un componente de las vesículas de almacenamiento adrenérgicas y se libera con las catecolaminas. Los nucleótidos intracelulares también llegan a la superficie celular por otros medios, y la adenosina extracelular puede provenir de la liberación y metabolismo celulares de ATP.

Los nucleótidos y la adenosina extracelulares actúan sobre una familia de receptores purinérgicos que está dividida en dos clases, P1 y P2 (cuadro 14-8). Los receptores P1 son GPCR que interactúan con adenosina; dos de estos receptores (A_1 y A_3) se acoplan a la proteína G_i y dos (A_{2a} y A_{2b}) se acoplan a la proteína G_s; las metilxantinas antagonizan los receptores A_1 y A_3. La activación de receptores A_1 está asociada con la inhibición de adenilato ciclasa, activación de corrientes de K^+ y, en algunos casos, con la activación de PLC; la estimulación de receptores A_2 activa la adenilato ciclasa. La clase P2 consiste en un gran número de receptores P2X que son conductos iónicos activados por ligando, y de los receptores P2Y, una gran subclase de GPCR que se acoplan a las proteínas G_q o G_i. Los receptores $P2Y_{14}$ se expresan en el SNC, interactúan con UDP-glucosa y pueden acoplarse a la proteína G_q. El receptor $P2Y_{12}$ tiene importancia clínica: la inhibición de este receptor en las plaquetas inhibe la agregación de las mismas.

Aunque muchos de estos receptores se han detectado en el cerebro, la mayor parte del interés actual deriva de observaciones farmacológicas, no fisiológicas. La adenosina puede actuar presinápticamente en toda la corteza y la formación del hipocampo para inhibir la liberación de transmisores amina y aminoácidos. Se estableció un vínculo farmacológico entre las respuestas reguladas por el ATP y diversos cuadros fisiopatológicos, como la ansiedad, el accidente vascular cerebral y la epilepsia. Los receptores A_2 y los receptores D_2 para dopamina parecen tener funciones antagónicas, lo que da origen a la investigación de los antagonistas A_{2a} como tratamiento adjunto para la enfermedad de Parkinson.

MEDIADORES LIPÍDICOS. El *ácido araquidónico*, que en condiciones normales se almacena dentro de la membrana celular como éster de glicerol, puede liberarse durante la hidrólisis de fosfolípidos (por vías que incluyen las fosfolipasas A_2, C y D). El ácido araquidónico puede convertirse en reguladores muy reactivos mediante tres vías enzimáticas (capítulo 33): *ciclooxigenasas* (generan prostaglandinas y tromboxano), *lipooxigenasas* (producen leucotrienos y otros catabolitos transitorios del ácido eicosatetraenoico), y *CYP* (citocromo P) (que son inducibles y también se expresan en bajas cantidades en el cerebro). Los metabolitos del ácido araquidónico están implicados como moduladores difusibles en el SNC, quizá participen en la formación de potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) y otras formas de plasticidad neuronal.

ÓXIDO NÍTRICO (NO) Y MONÓXIDO DE CARBONO (CO). En el cerebro se expresan la forma constitutiva y la inducible de NOS. La aplicación de inhibidores de NOS (p. ej., metilarginina) y de donadores de NO (como nitroprusiato) sugiere la participación de NO en una multitud de fenómenos en el SNC, incluida la LTP, activación de la guanilato ciclasa soluble, liberación de neurotransmisor e intensificación de la neurotoxicidad mediada por glutamato (NMDA). El CO, generado en las neuronas, es otro gas difusible que puede actuar como mensajero intracelular que estimula la guanilato ciclasa soluble.

CITOCINAS. Las citocinas son una familia de polipéptidos reguladores. Los efectos de las citocinas son regulados por las condiciones impuestas por otras citocinas, interactuando como una red con efectos variables que conducen a acciones sinérgicas, aditivas u oponentes. Los péptidos producidos en el tejido, llamados *quimiocinas*, sirven para

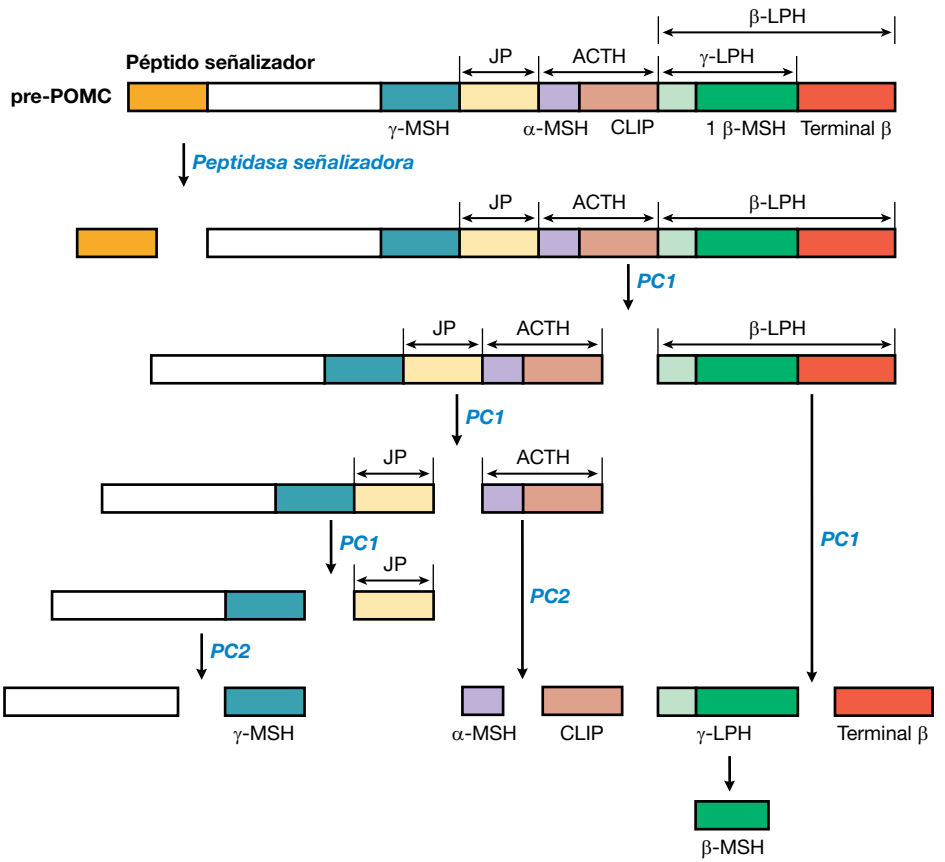


Figura 14-9 *Procesamiento proteolítico de la proopiomelanocortina (POMC).* Después de la eliminación del péptido señalizador de la pre-POMC, el propéptido restante se somete a endoproteólisis por acción de las prohormona convertasas 1 y 2 (PC1 y PC2) en los residuos dibásicos. PC1 libera los péptidos bioactivos hormona adrenocorticotrópica (ACTH), endorfina β (terminal β) y la hormona lipotrófica g (γ-LPH). PC2 separa la ACTH en el péptido del lóbulo intermedio semejante a corticotropina (CLIP) y la hormona estimulante de melanocitos a (α-MSH), y también libera γ-MSH de la porción N-terminal del propéptido. El péptido de unión (JP) es la región entre ACTH y γ-MSH. β-MSH se forma por división de γ-LPH. Algunos de los péptidos resultantes se amidan o acetilan antes de alcanzar su actividad completa.

atraer células inmunitarias e inflamatorias a los espacios intersticiales. Estas citocinas especiales han recibido mucha atención como posibles reguladores en la inflamación del sistema nervioso (p. ej., en las etapas tempranas de la demencia, después de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y durante la recuperación de lesiones traumáticas). Bajo ciertas condiciones fisiopatológicas es posible inducir a las neuronas y los astrocitos a fin de que expresen citocinas y otros factores de crecimiento.

ACCIONES DE LOS FÁRMACOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESPECIFICIDAD E INESPECIFICIDAD DE LAS ACCIONES DE LOS FÁRMACOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. El efecto de un fármaco en el SNC se denomina específico cuando influye en un mecanismo molecular identificable único de las células efectoras con receptores para ese fármaco. Incluso un fármaco que es muy específico cuando se estudia a una concentración baja puede mostrar acciones inespecíficas a dosis más altas. En general, mientras más potencia tenga el fármaco en su objetivo deseado, es menor la probabilidad de que tenga efectos en otros sitios. Por el contrario, ni siquiera los fármacos con un amplio espectro de actividad tienen un efecto idéntico en todos los planos del SNC. Por ejemplo, los sedantes, hipnóticos y anestésicos generales tendrían una utilidad muy limitada si las neuronas centrales que controlan los sistemas respiratorio y cardiovascular fueran en especial sensibles a sus efectos. *A menudo se sobreestima la especificidad de la acción de un fármaco. Esto se debe en parte a que los fármacos con frecuencia se identifican con el efecto que implica el nombre de la clase farmacológica.*

DEPRESORES GENERALES (INESPECÍFICOS) DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Esta categoría comprende los gases y vapores anestésicos, los alcoholes alifáticos y algunos hipnóticos-sedantes. Estos compuestos comparten la capacidad para deprimir el tejido excitable en todos los planos del SNC, lo que disminuye la cantidad de transmisor liberado por el impulso nervioso, además de causar una depresión general en la capacidad de respuesta postsináptica y flujo iónico. A concentraciones subanestésicas, estas sustancias (p. ej., alcohol etílico) pueden ejercer efectos específicos sobre cierto grupos de neuronas, que quizá expliquen las diferencias de sus efectos en el comportamiento, en especial la propensión a causar dependencia.

ESTIMULANTES GENERALES (INESPECÍFICOS) DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. En esta categoría se incluyen el pentilenotetrazol y compuestos relacionados que son capaces de excitar poderosamente el SNC y las metilxantinas, que tienen una acción estimulante mucho más débil. La estimulación puede producirse por uno de dos mecanismos generales: 1) bloqueo de la inhibición o 2) excitación neuronal directa que puede implicar aumento en la liberación de transmisor o efecto más prolongado del mismo, como sucede cuando se inhibe la recaptación de un transmisor liberado.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN SELECTIVAMENTE LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Los compuestos de este grupo pueden causar depresión o excitación. En algunos casos, un fármaco puede tener ambos efectos al mismo tiempo en distintos sistemas. Las principales clases de modificadores del SNC son: anticonvulsivos, fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, analgésicos opioides y no opioides, supresores del

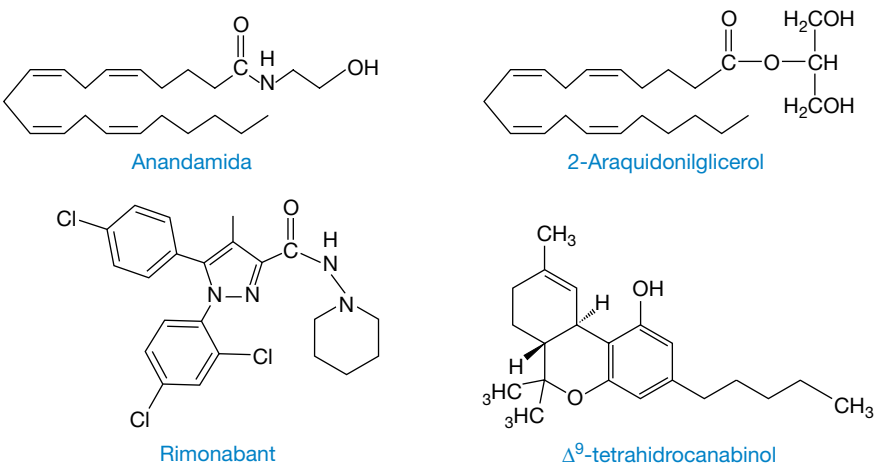


Figura 14-10 *Ligandos para el receptor canabinoide.* La anadamida y el 2-araquidonilglicerol son agonistas endógenos. El rimonabant es un antagonista sintético del receptor CB. El Δ^9-tetrahidrocanabinol es un agonista CB derivado de la mariguana.

Cuadro 14-8

Características de receptores purinérgicos.

CLASE	SUBTIPO DE RECEPTOR							
P1 (adenosina) Transductor Agonistas Antagonistas	A_1 G_i CPA CPX	A_{2A} G_s CGS21680 SCH58261	A_{2B} G_S MRS-1754	A_3 G_i 1B-MECA				
P2X (ionotrópico) Especificidad de sustrato Antagonista	$P2X_1$ ATP > ADP NF449	$P2X_2$ ATP NF279	$P2X_3$ ATP TNP-ATP	$P2X_4$ ATP>CTP protones	$P2X_5$ ATP PPADS	$P2X_6$ Desconocido Ninguno conocido	$P2X_7$ ATP Azul G brillante	
P2Y (metabotrópico) Transductor Especificidad del sustrato	$P2Y_1$ G_q ADP, ATP, ApoA	$P2Y_2$ G_q, G_i ATP = UTP	$P2Y_4$ G_q, G_i UTP > ATP	$P2Y_6$ G_q UDP	$P2Y_{11}$ G_q ATP > ADP	$P2Y_{12}$ G_i ADP	$P2Y_{13}$ G_i ADP	$P2Y_{14}$ G_i UDP-glucosa[a]

[a] $P2Y_{14}$ se une con UDP-glucosa, UDP-galactosa y/o UDP-acetilglucosamina.
NECA es un agonista no selectivo de los receptores P1.
CPA, N6-ciclopentiladenosina; CPX, 8-ciclopentil-l,3-dipropilxantina; 1B-MECA, N6-(3-yodobenzilo)-adenosina-5α-N-metilcarboxamida; NECA, l-(6-amino-9H-purina-9-il)-l-deoxi-N-etil-β-dribofuronamida; PPADS, ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2',4'-disulfónico; TNP-ATP, trifosfato de 2',3'-O-(2,4,6-trinitrofenil)adenosina-5'.

apetito, antieméticos, analgésicos y antipiréticos, ciertos estimulantes, antidepresivos, antimaníacos y antipsicóticos, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos y fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (inhibidores de la colinesterasa y neuroprotectores antiglutamato). Incluso si la selectividad de la acción es notable, el medicamento casi siempre afecta varias funciones del SNC en grado variable.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Con frecuencia se administran con ventajas terapéuticas combinaciones de medicamentos de acción central (p. ej., un anticolinérgico y levodopa en la enfermedad de Parkinson). Sin embargo, otras combinaciones farmacológicas pueden ser perjudiciales por la posibilidad de efectos aditivos o antagonistas peligrosos. El efecto de un fármaco en el SNC es aditivo con el estado fisiológico y los efectos de otros medicamentos depresores y estimulantes. Por ejemplo, los anestésicos son menos eficaces en una persona hiperexcitable que en un paciente normal; sucede lo contrario con los estimulantes. En general, los efectos depresores de los fármacos de todas las categorías son aditivos (p. ej., la combinación letal de barbitúricos o benzodiacepinas con alcohol etílico), como los efectos de los estimulantes. Por tanto, la respiración deprimida por la morfina puede alterarse aun más por medicamentos depresores, en tanto que los fármacos estimulantes pueden aumentar los efectos excitatorios de la morfina y causar vómito y convulsiones.

El antagonismo entre depresores y estimulantes es variable. Se conocen algunos casos de antagonismo farmacológico verdadero; por ejemplo, los antagonistas opioides pueden contrarrestar de manera selectiva los efectos de los analgésicos opioides. Sin embargo, el antagonismo que se observa entre dos fármacos que actúan en el SNC por lo común es de naturaleza fisiológica. Por ejemplo, una persona cuyo SNC está deprimido por un opiáceo no puede normalizarse por completo estimulándolo con cafeína.

Los efectos selectivos de los fármacos en los sistemas neurotransmisores específicos pueden ser aditivos o competitivos. Siempre que se administran en forma concurrente estos medicamentos debe considerarse la posibilidad de interacciones farmacológicas. A fin de reducir al mínimo estas últimas, puede requerirse un periodo sin medicamento cuando se modifica el régimen terapéutico, y el desarrollo de estados de desensibilización y supersensibilidad con el tratamiento prolongado puede limitar la rapidez con que es posible suspender un fármaco e iniciar otro. Con concentraciones bajas de ciertos fármacos depresores es común observar un efecto excitatorio debido a la depresión de los sistemas inhibitorios o al aumento transitorio de la liberación de transmisores excitatorios. Los ejemplos incluyen la etapa de excitación durante la inducción de la anestesia general. La fase excitatoria sólo ocurre con concentraciones bajas del depresor; con concentraciones crecientes del fármaco siempre hay depresión uniforme. Cuando es apropiado, es posible reducir al mínimo los efectos excitatorios mediante el tratamiento previo con un depresor que carece de esos efectos (p. ej., benzodiacepinas en la medicación preanestésica). Normalmente, la estimulación aguda, excesiva, del eje cerebroespinal es seguida de depresión, que en parte es una consecuencia de la fatiga neuronal y el agotamiento de los depósitos de transmisores. La depresión posictal es aditiva con los efectos de los fármacos depresores. La depresión aguda inducida por medicamentos no suele ir seguida de estimulación. Sin embargo, la sedación o depresión crónica por fármacos puede ir seguida de hiperexcitabilidad prolongada cuando se suspende el medicamento (barbitúricos o alcohol). Este tipo de hiperexcitabilidad puede controlarse con efectividad con el mismo medicamento depresor o algún otro (capítulos 17, 23 y 24).

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

15 capítulo Farmacoterapia de la depresión y los trastornos de ansiedad

La depresión y los trastornos de ansiedad constituyen las enfermedades psiquiátricas más comunes y cada una afecta a más de 10 a 15% de la población, en algún momento de la vida de sus integrantes. Con el advenimiento de fármacos más selectivos e innocuos, el uso de antidepresivos y ansiolíticos se ha desplazado del campo de la psiquiatría al de otras especialidades médicas, que incluyen la medicina general. *A pesar de la inocuidad relativa de la mayor parte de los antidepresivos y ansiolíticos más usados, su utilización óptima obliga a tener un conocimiento claro de sus mecanismos de acción, farmacocinética, posibles interacciones farmacológicas y el diagnóstico diferencial de enfermedades psiquiátricas.*

Un paciente individual puede tener al mismo tiempo manifestaciones de depresión y de ansiedad; algunos de los medicamentos que se describen en este capítulo son eficaces para tratar las dos entidades patológicas, lo cual sugiere mecanismos primarios comunes de la fisiopatología y la respuesta a la farmacoterapia. En gran medida, los conocimientos actuales de los procesos fisiopatológicos que explicarían la depresión y la ansiedad se han deducido de los mecanismos de acción de compuestos psicofarmacológicos (capítulo 14). La depresión y los trastornos de ansiedad generan síntomas de muy diversa índole que incluyen cambios del estado de ánimo, el comportamiento, la función somática y la función intelectual, pero se han conseguido algunos adelantos en la creación de modelos animales que responden con alguna sensibilidad y selectividad a los antidepresivos o los ansiolíticos. En los últimos 50 años se han producido progresos notables en la identificación y el perfeccionamiento de fármacos para tratar la depresión y la ansiedad.

CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS Y DE ANSIEDAD

SÍNTOMAS DE LA DEPRESIÓN

La depresión se clasifica en mayor (es decir, unipolar) o bipolar (como la enfermedad maniacodepresiva); la depresión bipolar y su tratamiento se exponen en el capítulo 16. El riesgo permanente de depresión unipolar es ~15%. La frecuencia de afectación corresponde al doble en mujeres en comparación con varones. Los episodios depresivos se caracterizan por tristeza, preocupación pesimista, menor interés por las actividades normales, lentitud de las funciones psíquicas y concentración deficiente, insomnio o polisomnia, pérdida o incremento notable de peso por alteraciones en los patrones de consumo de alimento y de actividad; agitación o retraso psicomotores, sentimientos de culpa y minusvalía, disminución de la energía y el deseo sexual (libido) e ideas suicidas, que están presentes durante varios días dentro en un lapso de dos semanas, como mínimo. En algunos casos, la queja primaria de los pacientes comprende dolor somático u otras manifestaciones físicas e impone una gran dificultad diagnóstica para el médico general. Las manifestaciones de depresión pueden surgir como consecuencia de otros padecimientos, como el hipotiroidismo, la enfermedad de Parkinson y cuadros inflamatorios. Aún más, la depresión suele complicar el tratamiento de otras entidades patológicas (p. ej., traumatismo intenso, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, en particular el infarto del miocardio).

El diagnóstico y el tratamiento de la depresión se realizan con una frecuencia menor que la real. Se sabe que 10 a 15% de personas con depresión intensa intentan suicidarse en algún momento de su vida. Por tal razón, es importante identificar y tratar de forma oportuna las manifestaciones de ese trastorno. Además, es necesario valorar la respuesta al tratamiento y tomar decisiones en cuanto a continuarlo con el primer fármaco, efectuar ajustes de dosis y utilizar otros planes terapéuticos o medicamentos diferentes.

SÍNTOMAS DE ANSIEDAD. Los síntomas del trastorno de ansiedad comprenden alteraciones generalizadas de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, crisis de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*), trastorno de ansiedad por separación, fobias sociales o específicas y estrés agudo. En general, los síntomas de ansiedad que obligan a administrar farmacoterapia son los que interfieren de modo notable en las funciones normales. Las manifestaciones de dicho trastorno suelen acompañar a la depresión y otras entidades patológicas.

La ansiedad es una emoción humana normal que cumple con una función adaptativa desde la perspectiva psicobiológica. Sin embargo, en el entorno psiquiátrico, suelen necesitar tratamiento los sentimientos de miedo o amenaza imprecisos (p. ej., el trastorno de ansiedad generalizado) o que no guardan proporción con la amenaza percibida (como las fobias específicas). La farmacoterapia incluye administración de fármacos solos para tratar episodios de ansiedad y el tratamiento a largo plazo o repetido para corregir trastornos de ansiedad persistente, que no han mejorado.

ANTIDEPRESIVOS

En general, los antidepresivos intensifican la transmisión serotoninérgica o noradrenérgica. En la figura 15-1 se señalan los sitios de interacción de los antidepresivos con las neuronas noradrenérgicas y sero-

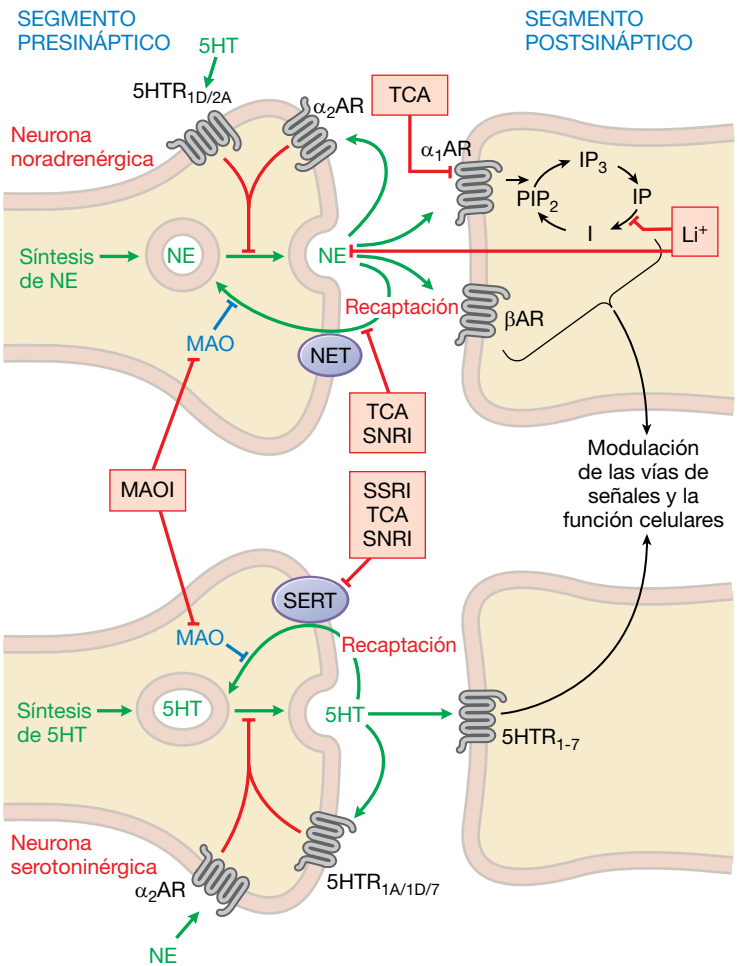


Figura 15-1 *Sitios de acción de los antidepresivos en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas (esquema superior) y serotoninérgicas (esquema inferior).* Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) y antidepresivos tricíclicos (TCA) incrementan la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica al bloquear los transportadores de norepinefrina (NE) o serotonina (5HT) en las terminaciones presinápticas (transportador de norepinefrina neuronal [NET], transportador de serotonina [SERT]). Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI) inhiben la catabolia de NE y 5HT. Trazodona y fármacos similares actúan de modo directo en los receptores 5HT, que contribuyen a sus efectos clínicos. El tratamiento a largo plazo con diversos antidepresivos desensibiliza los autorreceptores y los heterorreceptores presinápticos y genera cambios duraderos en la neurotransmisión monoaminérgica. En la mediación de los efectos a largo plazo de los antidepresivos, intervienen los efectos posreceptores de la administración de antidepresivos que incluyen la modulación de las señales de GPCER de activación de las proteínas cinasas y los conductos iónicos. Obsérvese que NE y 5HT también afectan sus neuronas mutuamente.

Cuadro 15-1

Antidepresivos: dosis, presentaciones y efectos secundarios.

CLASE/Fármaco	ADMINISTRACIÓN		MEDIADOR	EFECTOS SECUNDARIOS								
Inhibidores de la recaptación de NE: *Tricíclicos amínicos de tercera generación*	*Dosis[a] (mg/día)*	*Presentación*	*Amina biógena*	*Agitación*	*Convulsiones*	*Sedación*	*Hipotensión*	*Efectos anticolinérgicos*	*Efectos en tubo digestivo*	*Aumento de peso*	*Efectos sexuales*	*Efectos cardiacos*
Amitriptilina	100-200	O, I	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramina	100-200	O	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doxepina	100-200	O	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0-+	2+	2+	3+
Imipramina	100-200	O, I	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
(+)-Trimipramina	75-200	O	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Tricíclicos amínicos de segunda generación												
Amoxapina	200-300	O	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Desipramina	100-200	O	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Maprotilina	100-150	O	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilina	75-150	O	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilina	15-40	O	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+
SSRI												
(±)-Citalopram	20-40	O	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(+)-Escitalopram	10-20	O	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Fluoxetina	20-40	O	5HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluvoxamina	100-200	O	5HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(−)-Paroxetina	20-40	O	5HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
(+)-Sertralina	100-150	O	5HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Venlafaxina	75-225	O	5HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+

Antidepresivos atípicos	*Dosis[a] (mg/día)*	*Presentación*	*Amina biógena*	*Agitación*	*Convulsiones*	*Sedación*	*Hipotensión*	*Efectos anticolinérgicos*	*Efectos en tubo digestivo*	*Aumento de peso*	*Efectos sexuales*	*Efectos cardiacos*
(−)-Atomoxetina	40-80	O	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropión	200-300	O	DA, ¿NE?	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
(+)-Duloxetina	80-100	O	NE, 5HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
(±)-Mirtazapina	15-45	O	5HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodona	200-400	O	5HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+
Trazodona	150-200	O	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Inhibidores de MAO												
Fenelzina	30-60	O	NE, 5HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0
Tranilcipromina	20-30	O	NE, 5HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0
(−)-Selegilina	10	O	DA, ¿NE?, ¿5HT?	0	0	0	0	0	0	0	+	0

Nota: se ha aprobado el uso de selegilina en la fase inicial de la enfermedad de Parkinson, pero puede tener efectos antidepresivos en particular con dosis diarias de 20 mg y está en fase de investigación para administrarla por medio de parche transdérmico.

[a]A veces se utilizan dosis altas o bajas según las necesidades de cada paciente y la respuesta de éste al fármaco; consúltense las publicaciones y las recomendaciones de posología aprobadas por la FDA.

[b]Niños, 0.5-1 mg/kg hasta 70 kg; consúltense las instrucciones del fabricante en el envase.

O, tableta o cápsula oral; I, inyectable; NE, norepinefrina; 5HT, serotonina; DA, dopamina; 0, insignificante; 0/+, mínimo; +, leve; 2+, moderada; 3+ moderadamente intenso; 4+, intenso.

En el texto se describen otros efectos secundarios importantes de fármacos individuales.

toninérgicas. En el cuadro 15-1 se resumen las acciones de los antidepresivos más usados. Los fármacos de uso común, conocidos como antidepresivos de segunda generación, son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), que tienen eficacia e inocuidad mayores que los de la primera generación, los cuales incluyen los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitors*) y los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*).

En los sistemas de monoaminas, la inhibición de la recaptación intensifica la neurotransmisión tal vez al lentificar la eliminación del transmisor desde la sinapsis y prolongar el tiempo de permanencia de dicha sustancia en la zona mencionada. Los inhibidores de la recaptación inhiben el transportador de serotonina (SERT, *serotonin transporter*) neuronal (5-hidroxitriptamina [5HT]); el transportador de norepinefrina neuronal (NET, *neuronal norepinephrine transporter*) o ambas sustancias. De forma similar, los MAOI y los TCA intensifican la neurotransmisión monoaminérgica: los MAOI, al impedir el metabolismo de monoaminas y con ello incrementar el almacenamiento del neurotransmisor en los gránulos secretores, y los TCA al inhibir la recaptación de norepinefrina (NE, *norepinephrine*) y serotonina (5HT, *serotonine*).

Los efectos a largo plazo de los antidepresivos inducen mecanismos reguladores que incrementan la eficacia del tratamiento. Las respuestas mencionadas comprenden aumento de la densidad (número) o la sensibilidad de receptores adrenérgicos o serotoninérgicos, mayor acoplamiento al receptor de la proteína G y envío de señales de nucleótidos cíclicos, inducción de factores neurotrópicos y mayor neurogénesis en el hipocampo. Los efectos antidepresivos persistentes dependen de la inhibición ininterrumpida de los transportadores de 5HT o NE o de la intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica que se obtiene por otro mecanismo farmacológico. Pruebas de gran peso sugieren que el envío sostenido de señales por medio de NE o 5HT incrementa la expresión de productos génicos anterógrados específicos, en particular el factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), que al parecer se vincula con el mecanismo final de acción de tales fármacos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS CON EL USO DE ANTIDEPRESIVOS

Con el uso de antidepresivos, casi siempre se produce un "lapso de espera terapéutico" que dura tres a cuatro semanas para que se manifieste de manera evidente una reacción terapéutica mesurable. Después de obtener buenos resultados en la fase inicial del tratamiento, se acostumbra una fase de sostén de seis a 12 meses y después de ella prácticamente se interrumpe el uso del fármaco. Si el paciente muestra depresión por largo tiempo (p. ej., > 2 años), es recomendable administrar el antidepresivo de manera permanente.

Un aspecto controvertido del uso de todos los antidepresivos es su relación con el suicidio. No se cuenta con datos que definan un vínculo neto entre la administración de tales medicamentos y dicho problema. Sin embargo, en Estados Unidos la FDA ha publicado una señal de alerta especial en cuanto a la utilización de SSRI y otros antidepresivos en niños y adolescentes, ante la posibilidad de que exista un vínculo entre el uso de tales fármacos y el intento de quitarse la vida. En los pacientes con depresión profunda, el riesgo que conlleva no usar un antidepresivo eficaz rebasa el de recibir tratamiento con uno de ellos.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Los SSRI son eficaces para tratar la depresión mayor. Los fármacos de esta categoría también son ansiolíticos y tienen eficacia demostrada en el tratamiento de ansiedad generalizada, pánico, ansiedad de índole social y trastornos obsesivo-compulsivos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de *sertralina* y *paroxetina* para atender el PTSD. Los inhibidores de esta clase también se usan para combatir el síndrome disfórico premenstrual e impedir las manifestaciones vasovagales en posmenopáusicas.

Los SERT median la recaptación de serotonina en la terminación presináptica; la captación por la neurona es el fenómeno primario por el cual termina la neurotransmisión que utiliza 5HT (figura 15-1). Los SSRI impiden la recaptación y prolongan la neurotransmisión serotoninérgica. Los fármacos de esta categoría al utilizarse en seres humanos muestran selectividad relativa para inhibir los SERT en relación con los NET (cuadro 15-2; no se incluye la vilazodona, un SSRI y agonista parcial de $5HT_{1A}$, con aprobación reciente de la FDA para tratar la depresión mayor).

La administración de SSRI estimula los autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_7$ en el pericarion de neuronas del núcleo del rafé y autorreceptores $5HT_{1D}$ en terminaciones serotoninérgicas, fenómeno que disminuye la síntesis y la liberación de serotonina para encauzarla a concentraciones premedicamentosas. Al repetir la administración de SSRI, disminuye de modo gradual el número de autorreceptores y surge desensibilización de los mismos. Además, el decremento del número de receptores $5HT_{2A}$ posinápticos puede contribuir directamente a su eficacia antidepresiva o al influir en la función de neuronas noradrenérgicas y de otro tipo por medio de heterorreceptores serotoninérgicos. Es posible que otros receptores 5HT posinápticos conserven su reactividad a mayores concentraciones sinápticas de 5HT y contribuyan a los efectos terapéuticos de los SSRI.

Cuadro 15-2

Selectividad de los antidepresivos en los transportadores de aminas biógenas de seres humanos.

FÁRMACO	SELECTIVIDAD	FÁRMACO	SELECTIVIDAD
Selectividad por NE	NET en comparación con SERT	Selectividad por 5HT	SERT en comparación con NET
Oxaprotilina	800	*S*-Citalopram	7 127
Maprotilina	532	*R*,*S*-Citalopram	3 643
Viloxazina	109	Sertralina	1 390
Nomifensina	64	Fluvoxamina	591
Desipramina	22	Paroxetina	400
Protriptilina	14	Fluoxetina	305
Atomoxetina	12	Clomipramina	123
Reboxetina	8.3	Venlafaxina	116
Nortriptilina	4.2	Zimeclidina	60
Amoxapina	3.6	Trazodona	52
Doxepina	2.3	Imipramina	26
		Amitriptilina	8.0
Selectividad por DA	DAT en comparación con NET	Duloxetina	7.0
Bupropión	1 000	Dotiepina	5.5
		Milnacipran	1.6

La selectividad se define como la proporción de los valores relevantes de K_i (SERT/NET, NET/SERT, NET/DAT). El bupropión muestra selectividad por DAT en relación con NET y SERT. NE, norepinefrina; 5HT, serotonina; NET, transportador de norepinefrina neuronal; SERT, transportador de serotonina; DAT, transportador de dopamina.
Consúltese el texto original de la 12a. edición, cuadro 15-2, para referencias bibliográficas.

Un factor importante como elemento que media las respuestas terapéuticas definitivas son los efectos tardíos del tratamiento con SSRI; éstos comprenden aumentos obtenidos en el envío de señales de AMP cíclico y la fosforilación de CREB (el cual es un factor de transcripción nuclear) y también incrementos en la expresión de factores tróficos, como BDNF y aumentos de la neurogénesis a partir de células madre en el hipocampo y la zona subventricular. La administración repetida de SSRI aminora la expresión de SERT y, como consecuencia, disminuye la eliminación de 5HT liberado y aumenta la neurotransmisión serotoninérgica.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de cuatro fármacos con una estructura no tricíclica que inhiben la recaptación de 5HT y NE, para tratar depresión, trastornos de ansiedad y dolor: la venlafaxina y su metabolito desmetilado (desvenlafaxina), la duloxetina y el milnacipran.

Los SNRI inhiben los SERT y los NET (cuadro 15-2) e intensifican la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica o de ambos tipos. De forma similar a lo que ocurre con la acción de los SSRI, la inhibición inicial de SERT induce activación de los autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1D}$; tal acción disminuye la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroalimentación negativo hasta que se desensibilizan tales autorreceptores serotoninérgicos. Después, la concentración mayor de serotonina en la sinapsis interactúa con los receptores 5HT posinápticos. Se obtuvieron los SNRI sobre la base teórica de que mejorarían la respuesta terapéutica global en comparación con los SSRI. De manera específica, al parecer la tasa de remisión en el caso de la venlafaxina fue un poco mejor que la correspondiente a la de los SSRI en investigaciones comparativas entre grupos de pacientes con la misma enfermedad. La duloxetina, además de haberse aprobado para utilizar en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, también se usa para combatir la fibromialgia y el dolor neuropático que surge con neuropatías periféricas. Su utilización para una indicación no autorizada incluye incontinencia urinaria de esfuerzo (duloxetina), autismo, trastornos de hiperfagia, bochornos, síndromes de dolor, trastornos disfóricos premenstruales y PTSD (venlafaxina).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Algunos antagonistas de la familia de receptores $5HT_2$ son antidepresivos eficaces; comprenden dos análogos estructurales muy similares que incluyen la trazodona y la nefazodona y también la mirtazapina, así como la mianserina (no se distribuye en el comercio en Estados Unidos).

La eficacia de la trazodona quizá sea un poco menor que la de los SSRI; sin embargo, se han utilizado ampliamente dosis pequeñas de dicho fármaco (50 a 100 mg) solo o junto con SSRI o SNRI para combatir el insomnio. La mianserina y la mirtazapina son muy sedantes y constituyen los fármacos más indicados en algunos sujetos deprimidos y con insomnio. La trazodona bloquea los receptores $5HT_2$ y adrenérgicos α_1; también inhibe el transportador de serotonina, pero es mucho menos poderosa para esta acción, en comparación con el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$. De modo similar, la actividad farmacológica más potente de la nefazodona también es el bloqueo de los receptores $5HT_2$. La mirtazapina y la mianserina impiden de manera intensa la acción de los receptores de histamina H_1. También muestran alguna afinidad por los receptores adrenérgicos α_2. Sus afinidades por los receptores $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ y $5HT_3$ son grandes, pero en grado menor que las que corresponden a los receptores histamínicos H_1. Se ha demostrado que los dos fármacos incrementan la respuesta antidepresiva si se combinan con SSR, en comparación con la acción de los SSRI solos.

BUPROPIÓN

El bupropión se describe de forma separada porque al parecer actúa por mecanismos múltiples; intensifica la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica a través de la inhibición de la recaptación (por medio del NET y también del transportador de dopamina [DAT], aunque en estudios de animales los efectos en tal transportador no son intensos) (cuadro 15-2). Su mecanismo de acción puede comprender la liberación presináptica de NE y DA y los efectos de VMAT2 que es el transportador de monoaminas vesicular (figura 8-6). El metabolito hidroxibupropión puede contribuir a las acciones terapéuticas del fármaco original: dicho metabolito al parecer guarda semejanza farmacológica y aparece en cantidades sustanciales. El bupropión está indicado para tratar la depresión, evitar el trastorno depresivo estacional y como parte del tratamiento para dejar de fumar. El fármaco en cuestión ejerce efectos en el EEG durante el sueño que son contrarios a los de casi todos los antidepresivos. Puede mejorar síntomas del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) y se le ha utilizado para indicaciones no oficiales contra el dolor neuropático y la reducción de peso. Desde el punto de vista clínico, el bupropión se usa ampliamente en combinación con los SSRI para obtener una respuesta antidepresiva más intensa; sin embargo, son muy escasos los datos clínicos que brinden apoyo sustentado a tal práctica.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Estos fármacos, además de su uso en esquizofrenia, depresión bipolar y depresión mayor con trastornos psicóticos, se han utilizado para otras indicaciones no oficiales contra la depresión mayor sin características psicóticas. La FDA ha aprobado la combinación de aripiprazol con SSRI y SNRI y una combinación de olanzapina y fluoxetina, un SSRI en el caso de depresión mayor resistente al tratamiento (p. ej., después de una respuesta inadecuada a dos antidepresivos diferentes, como mínimo).

La dosis inicial recomendada de aripiprazol es de 2 a 5 mg/día con una dosis máxima recomendada de 15 mg/día después de incrementos que no excedan de 5 mg/día cada semana. Se cuenta con la combinación de olanzapina-fluoxetina en dosis fijas que incluyen 6 o 12 mg de olanzapina y 25 o 50 mg de fluoxetina. La quetiapina puede tener acciones antidepresivas primarias y propias o beneficio complementario para tratar la depresión resistente a tratamiento; se le utiliza sin indicación oficial contra el insomnio. En el capítulo 16 se describen en detalle el mecanismo de acción y los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos. Los principales riesgos con ellos son incremento de peso y síndrome metabólico, problema de mayor magnitud con la quetiapina y la olanzapina, que con el aripiprazol.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los TCA pueden ocasionar graves efectos secundarios y casi nunca se utilizan como fármacos de primera elección para tratar la depresión. Los TCA y los antipsicóticos de primera generación muestran sinergia en el régimen terapéutico de la depresión psicótica. Durante muchos años se han utilizado TCA amínicos terciarios (como la doxepina y la amitriptilina) en dosis relativamente pequeñas para tratar el insomnio. Además, ante la participación de la norepinefrina y la serotonina en la transmisión del dolor, dichos fármacos por lo regular se usan para tratar diversos trastornos dolorosos.

La acción farmacológica de los TCA es el antagonismo de los transportadores de serotonina y norepinefrina (cuadro 15-2). Además de inhibir de una forma bastante selectiva a los NET (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) o los SERT y los NET (imipramina, amitriptilina), dichos fármacos también bloquean a sus receptores (H_1,

$5HT_2$, α_1 y muscarínicos). Ante la mejor actividad de la clomipramina en comparación con la de los SSRI, algunas combinaciones de las acciones farmacológicas adicionales comentadas quizá contribuyan a los efectos terapéuticos de los TCA. La amoxapina, un TCA, también es antagonista del receptor dopamínico; su uso, a diferencia del de otros TCA, conlleva el riesgo de que surjan efectos secundarios extrapiramidales, como discinesia tardía.

INHIBIDORES DE MONOAMINOXIDASA

Los MAOI muestran eficacia equivalente a la de los TCA, pero se usan pocas veces por sus efectos tóxicos y graves interacciones farmacológicas y alimentarias. Los MAOI probables para tratar la depresión comprenden tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida. También se cuenta con selegilina en la forma de parche transdérmico; esta vía de administración puede disminuir el peligro de reacciones hipertensivas que surgen con los alimentos.

Los MAOI inhiben de manera no selectiva e irreversible a la MAO-A y la MAO-B, que se encuentran en la mitocondria y metabolizan las monoaminas, incluidas 5HT y NR (capítulo 8). La selegilina en dosis menores impide la acción de la MAO-B y, si tales dosis aumentan, ejerce efectos sobre la MAO-A. El fármaco en cuestión también es un inhibidor reversible de MAO que puede disminuir la capacidad de generar efectos secundarios graves e interacciones alimentarias. La MAO-A y la MAO-B intervienen en el metabolismo de 5HT, pero sólo la MAO-B se halla en neuronas serotoninérgicas (capítulo 13).

FARMACOCINÉTICA

El metabolismo de casi todos los antidepresivos es mediado por citocromo P450 (CYP, *cytochrome* P450) hepático (cuadro 13-9). Algunos fármacos de este grupo evitan la eliminación de otros medicamentos por el sistema mencionado y esta posibilidad de interacciones farmacológicas debe constituir un factor importante al seleccionar los fármacos.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA. Todos los SSRI son activos después de ingerirlos y su semivida de eliminación es compatible con la posibilidad de administrarlos una vez al día. En el caso de la fluoxetina, la acción combinada del fármaco original y de la norfluoxetina, su desmetilmetabolito, permite que se administre una vez por semana. El CYP2D6 interviene en el metabolismo de casi todos los SSRI y los fármacos de esta categoría, como mínimo, son inhibidores moderadamente potentes de tal isoenzima; ello genera la enorme posibilidad de que surja interacción farmacológica en el caso de posmenopáusicas que ingieren el tamoxifén, fármaco contra el cáncer de mama y antagonista del estrógeno (capítulo 63). La venlafaxina y la desvenlafaxina son inhibidores débiles de CYP2D6, pero los antidepresivos mencionados no están contraindicados en esa situación clínica. A pesar de ello, hay que ser cauto si se combinan SSRI con los medicamentos metabolizados por CYP.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA. Los preparados de venlafaxina de liberaciones inmediata y extendida (tableta o cápsula) generan concentraciones en equilibrio dinámico del medicamento, en un lapso de tres días. Las semividas de eliminación de la venlafaxina original y su metabolito activo y principal desmetilvenlafaxina son de 5 y 11 h, respectivamente. El metabolito en cuestión (desmetilvenlafaxina) se elimina mediante metabolismo hepático y excreción renal. Se sugiere disminuir las dosis de venlafaxina en personas con alteraciones renales o hepáticas. La duloxetina tiene una semivida de 12 h; no es recomendable en personas con nefropatía en etapa terminal o insuficiencia hepática.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA. La mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 16 a 30 h; con esta base, se sugiere que los cambios de dosis se efectúen con un lapso no menor de una a dos semanas. La dosis inicial recomendada de dicho fármaco es de 15 mg/día y la máxima, de 45 mg/día. En personas de edad avanzada y en sujetos con insuficiencia hepática o renal moderada o grave, disminuye la eliminación de dicho antagonista. La farmacocinética y los efectos secundarios de la mirtazapina pueden tener un componente con selectividad por el enantiómero. El equilibrio dinámico de la trazodona se observa tres días después del régimen posológico. De manera típica, la dosis inicial de trazodona es de 150 mg/día en fracciones, con incremento de 50 mg cada tres a cuatro días. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día en pacientes extrahospitalarios y 600 mg/día en sujetos hospitalizados. La nefazodona tiene una semivida de sólo dos a cuatro horas y la de su metabolito principal, hidroxinefazodona, es de 1.5 a 4 horas.

BUPROPIÓN. La eliminación de este fármaco tiene una semivida ($t_{1/2}$) de 24 h y aquélla se lleva a cabo por las vías hepática y renal. Los individuos con cirrosis hepática grave deben recibir una dosis máxima de 150 mg cada 48 h y también se considera la disminución de la dosis en los casos de insuficiencia renal.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Los fármacos de esta categoría o sus metabolitos activos tienen semividas plasmáticas de 8 a 80 h; lo anterior hace factible con casi todos ellos, la administración de una dosis diaria. Las concentraciones en equilibrio dinámico se producen en un lapso de días o semanas de haber comenzado el tratamiento. Los CYP hepáticos eliminan en gran parte los TCA (cuadro 15-3). De forma característica, los ajustes posológicos de estos fármacos se hacen con arreglo a la respuesta clínica del enfermo y no con respecto a sus concentraciones plasmáticas. A pesar de ello, la cuantificación seriada de la exposición plasmática guarda una relación importante con la respuesta al tratamiento: el espectro terapéutico es relativamente estrecho. Cerca de 7% de los pacientes metaboliza lentamente

Cuadro 15-3

Eliminación de los antidepresivos.

FÁRMACO	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h) DEL FÁRMACO ORIGINAL (*del metabolito activo*)	C_p TÍPICO (ng/ml)	CYP PREDOMINANTE QUE INTERVIENE EN EL METABOLISMO
Antidepresivos tricíclicos			
Amitriptilina	16 *(30)*	100-250	2D6, 2C19, 3A3/4 1A2
Amoxapina	8 *(30)*	200-500	
Clomipramina	32 *(70)*	150-500	
Desipramina	30	125-300	
Doxepina	18 *(30)*	150-250	
Imipramina	12 *(30)*	175-300	
Maprotilina	48	200-400	
Nortriptilina	31	60-150	
Protriptilina	80	100-250	
Trimipramina	16 *(30)*	100-300	
Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina			
R,S-Citalopram	36	75-150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoxetina	53 *(240)*	100-500	2D6, 2C9
Fluvoxamina	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	17	30-100	2D6
Sertralina	23 *(66)*	25-50	2D6
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina			
Duloxetina	11	—	2D6
Venlafaxina	5 *(11)*	—	2D6, 3A4
Otros antidepresivos			
Atomexetina	5-20; child, 3	—	2D6, 3A3/4
Bupropión	11	75-100	2B6
Mirtazapina	16	—	2D6
Nefazodona	2-4	—	3A3/4
Reboxetina	12	—	—
Trazodona	6	800-1 600	2D6

Los valores incluidos son los que corresponden a la semivida de eliminación de diversos antidepresivos de uso clínico; las cifras entre paréntesis son los valores de semivida de metabolitos activos. Fluoxetina (2D6), fluvoxamina (1A2, 2C8, 3A3/4), paroxetina (2D6) y nefazodona (3A3/4) son inhibidores potentes de los citocromos P450 (CYP); la sertralina (2D6), el citalopram (2C19) y la venlafaxina son inhibidores menos potentes. Las concentraciones plasmáticas son las observadas con dosis clínicas típicas. La información se obtuvo de los resúmenes de los fabricantes y el apéndice II del texto original que debe consultar el lector para contar con detalles importantes.

los TCA a través de una variante de la isoenzima CYP2D6 que origina una diferencia de 30 veces en las concentraciones plasmáticas en diferentes personas que reciben la misma dosis de los antidepresivos en cuestión. Para evitar efectos tóxicos en los "metabolizadores lentos", hay que medir de manera seriada las concentraciones plasmáticas y, con base en los resultados, disminuir las dosis.

INHIBIDORES DE MONOAMINOXIDASA. Los MAOI utilizan la acetilación para su metabolismo. Un segmento importante de la población (50% de los caucásicos y un porcentaje todavía mayor de asiáticos) es "acetilador lento"

Cuadro 15-4

Potencias de antidepresivos elegidos, a nivel de los receptores muscarínicos, histamínicos H_1 y adrenérgicos α_1.

FÁRMACO	TIPO DE RECEPTOR		
	MUSCARÍNICO COLINÉRGICO	HISTAMÍNICO H_1	ADRENÉRGICO α_1
Amitriptilina	18	1.1	27
Amoxapina	1 000	25	50
Atomoxetina	≥ 1 000	≥ 1 000	≥ 1 000
Bupropión	40 000	6 700	4 550
R,S-Citalopram	1 800	380	1 550
S-Citalopram	1 240	1 970	3 870
Clomipramina	37	31.2	39
Desipramina	196	110	130
Doxepina	83.3	0.24	24
Duloxetina	3 000	2 300	8 300
Fluoxetina	2 000	6250	5 900
Fluvoxamina	24 000	> 100 000	7 700
Imipramina	91	11.0	91
Maprotilina	560	2.0	91
Mirtazapina	670	0.1	500
Nefazodona	11 000	21	25.6
Nortriptilina	149	10	58.8
Paroxetina	108	22 000	> 100 000
Protriptilina	25	25	130
Reboxetina	6 700	312	11 900
Sertralina	625	24 000	370
Trazodona	> 100 000	345	35.7
Trimipramina	59	0.3	23.8
Venlafaxina	> 100 000	> 100 000	>100 000

Los valores son potencias obtenidas por métodos experimentales (valores K_i en nM) para la unión con receptores que contribuyen a los efectos secundarios frecuentes de los antidepresivos de uso clínico: receptores muscarínicos colinérgicos (como xerostomía, retención de orina, confusión); receptores histamínicos H_1 (sedación), y receptores adrenérgicos α_1 (hipotensión ortostática, sedación).

Fuente: Adaptado de Leonard B.F., Richelson I. Synoptic effects of antidepressants. En, Schizophrenia and Mood Disorders; The New Drug Therapies in Clinical Practice (Buckley P.F., Waddington J.L., eds.), Butterworth-Heinemann, Boston, 2000, pp. 67-84.

y en esos individuos, las concentraciones plasmáticas son altas. Los MAOI no selectivos utilizados en el tratamiento de la depresión son inhibidores irreversibles; por tanto, se necesitan incluso dos semanas para que se recupere la actividad de la MAO a pesar de que el fármaco original se elimine en un promedio de 24 h. El restablecimiento de la función enzimática normal depende de la síntesis y el transporte de MAO nueva hasta las terminaciones nerviosas monoaminérgicas. A pesar de dicha inhibición irreversible de la enzima se necesitan dosis diarias de los MAOI.

EFECTOS SECUNDARIOS

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA. Los SSRI no ocasionan reacciones cardiovasculares secundarias. Por lo regular, dichos fármacos no muestran efectos secundarios antimuscarínicos (xerostomía,

retención de orina, confusión); no bloquean los receptores histamínicos o adrenérgicos α, y no poseen una acción sedante (cuadro 15-4).

Los efectos secundarios de los SSRI por estimulación excesiva de los receptores $5HT_2$ encefálicos pueden abarcar insomnio, intensificación de la ansiedad, irritabilidad y libido disminuida, todo lo cual empeora los síntomas depresivos más notables. La hiperactividad a nivel de los receptores $5HT_2$ medulares origina efectos sexuales secundarios que incluyen disfunción eréctil, anorgasmia y eyaculación diferida; estos efectos son más notables con la paroxetina. La estimulación de los receptores $5HT_3$ en el SNC y la periferia contribuye a los efectos en el tubo digestivo, los cuales casi siempre se limitan a aparición de náusea, pero pueden incluir diarrea y emesis. Algunos individuos muestran intensificación de la ansiedad, en particular con las dosis iniciales de SSRI. Al continuar el tratamiento, algunos pacientes refieren también embotamiento de las capacidades intelectuales y la concentración. En general, no hay una relación neta entre las concentraciones séricas de SSRI y la eficacia terapéutica. Por esa razón, los ajustes de dosis se deben basar de preferencia en la valoración de la respuesta clínica y la corrección de los efectos secundarios.

La interrupción repentina del uso de antidepresivos puede desencadenar un síndrome de abstinencia. En el caso de los SSRI o los SNRI, las manifestaciones de dicha situación pueden incluir mareo, cefalea, nerviosismo, náusea e insomnio; dicho síndrome de abstinencia al parecer es más intenso con la paroxetina y la venlafaxina, en comparación con otros antidepresivos, debido a sus semividas relativamente breves y, en el caso de la paroxetina, porque no se forman metabolitos activos. Por lo contrario, la norfluoxetina, el metabolito activo de la fluoxetina, tiene una semivida tan larga (una a dos semanas) que pocos pacientes presentan los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el uso del fármaco.

A diferencia de los demás SSRI, la paroxetina conlleva un mayor riesgo de ocasionar malformaciones cardiacas congénitas si se administra en el primer trimestre del embarazo. La venlafaxina también se ha acompañado de un mayor riesgo de complicaciones perinatales.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA. Los SNRI tienen un conjunto de efectos secundarios similar al de los SSRI que incluyen náusea, estreñimiento, insomnio, cefalea y disfunción sexual. La modalidad de venlafaxina de liberación inmediata induce hipertensión diastólica sostenida (presión diastólica > 90 mmHg en las visitas semanales consecutivas). En 10 a 15% de los pacientes que reciben dosis mayores, tal riesgo disminuye con la modalidad de liberación extendida. El efecto mencionado de la venlafaxina quizá no dependa de la inhibición de NET, porque la duloxetina no comparte dicha reacción secundaria.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA. Los efectos secundarios principales de la mirtazapina que se observan en >10% de los pacientes incluyen somnolencia, polifagia e incremento de peso. Un efecto secundario raro del fármaco mencionado es la agranulocitosis. El consumo de trazodona se ha acompañado de priapismo en casos aislados. La nefazodona se retiró voluntariamente del comercio después de que algunos casos raros de insuficiencia hepática se relacionaron con su utilización. En Estados Unidos aún se consigue dicho fármaco en su forma genérica.

BUPROPIÓN. Con dosis mayores de las recomendadas contra la depresión (450 mg/día), aumenta de modo notable el riesgo de convulsiones. Las formas de liberación extendida a menudo atemperan la concentración máxima observada después de administrar las dosis del fármaco y llevan al mínimo la posibilidad de alcanzar dosis farmacológicas que se acompañan de un mayor riesgo de convulsiones.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Los TCA son antagonistas potentes de receptores histamínicos H_1; el antagonismo mencionado contribuye a los efectos sedantes de estos medicamentos (cuadro 15-4). El antagonismo de los receptores acetilcolínicos muscarínicos contribuye al embotamiento cognitivo y también a efectos secundarios diversos mediados por el sistema nervioso parasimpático (diplopía, xerostomía, taquicardia, estreñimiento y dificultad para la micción). En lo que toca a dichos efectos anticolinérgicos, surge moderada tolerancia. El antagonismo de los receptores adrenérgicos α_1 contribuye a la hipotensión ortostática y la sedación. Otro efecto secundario de esta clase de antidepresivos es el incremento de peso.

Los TCA también poseen acciones quinidiniformes en la conducción cardiaca que pueden amenazar la vida en caso de sobredosis y limitan el uso de TCA en sujetos con cardiopatía coronaria. Ésta es la razón más importante de que el paciente sólo tenga un acceso limitado a estos fármacos en algún momento dado. A semejanza de otros antidepresivos, los TCA también disminuyen el umbral para que surjan convulsiones.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA. Uno de los efectos tóxicos letales que surge con el uso de los MAOI corresponde a las crisis de hipertensión como consecuencia de interacciones de los fármacos con alimentos o medicamentos. Un factor contribuyente es el consumo de alimentos que contengan tiramina. La MAO-A en el interior de la pared intestinal y la MAO-A y la MAO-B en el hígado normalmente degradan la tiramina de los alimentos. Una vez inhibida MAO-A, la ingestión de alimentos que contengan dicha sustancia hace que se acumule la tiramina en terminaciones nerviosas adrenérgicas y vesículas del neurotransmisor e induce la liberación de norepinefrina y epinefrina. Las catecolaminas liberadas estimulan los receptores posinápticos en la periferia, con lo cual incrementan la presión arterial hasta niveles peligrosos. El empleo de fármacos que se obtienen con prescripción o sin ella y que contienen

compuestos simpaticomiméticos también origina hipertensión arterial que puede ser letal. En comparación con la tranilcipromina y la isocarboxazida, el parche transdérmico de selegilina se tolera mejor y es más innocuo. Otro problema letal grave con la administración de MAOI a largo plazo es la hepatotoxicidad.

Los inhibidores de la MAO-A son eficaces para tratar la depresión. Sin embargo, los inhibidores de la MAO-B, como la selegilina (con sus modalidades orales) son eficaces para tratar la depresión sólo cuando se utilizan en dosis que bloquean MAO-A y MAO-B. En Estados Unidos, no se dispone de tales fármacos, pero se han obtenido inhibidores reversibles de la MAO-A (RIMA [como la moclobemida], *reversible inhibitors of MAO-A*). Los fármacos muestran selectividad por MAO-A y por ello persiste notable actividad contra MAO-B. Todavía más, dado que la inhibición de MAO-A por parte de los RIMA es reversible y competitiva, conforme aumentan las concentraciones de tiramina, queda rebasada la inhibición enzimática. Por esa razón, los RIMA generan efectos antidepresivos con un menor riesgo de crisis hipertensivas inducidas por tiramina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Muchos de los fármacos de las categorías mencionadas se metabolizan con CYP del hígado, en particular CYP2D6. Por esa razón, otros compuestos que sirven de sustrato o son inhibidores de dicha isoenzima pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del fármaco primario. No es recomendable combinar otras clases de antidepresivos con MAOI ya que pueden ocasionar el síndrome serotonínico.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA. La paroxetina y, en menor magnitud, la fluoxetina son inhibidores poderosos de CYP2D6. Los demás SSRI, salvo fluvoxamina, son, como mínimo, inhibidores moderados de tal isoenzima. La inhibición comentada puede hacer que aumenten de forma desproporcionada las concentraciones plasmáticas de fármacos que metaboliza la isoenzima CYP2D6 cuando aumentan las dosis de éstos. La fluvoxamina inhibe de manera directa CYP1A2 y CYP2C19; la fluoxetina y la fluvoxamina impiden también la acción de CYP3A4. Una interacción notable es el incremento de la exposición a TCA que a veces se observa cuando se administran de modo simultáneo TCA y SSRI.

Los MAOI intensifican los efectos de los SSRI mediante la inhibición del metabolismo de serotonina. La administración simultánea de tales fármacos ocasiona aumentos sinérgicos en la serotonina encefálica extracelular, lo cual origina el síndrome serotonínico; las manifestaciones de este último incluyen hipertermia, rigidez muscular, mioclono, temblores, inestabilidad autonómica, confusión, irritabilidad y agitación, cuadro que puede evolucionar y culminar en coma y muerte. Otros fármacos que a veces inducen el dicho síndrome incluyen las anfetaminas sustituidas, como la metilendioximetanfetamina ("éxtasis") que libera directamente serotonina desde las terminaciones nerviosas.

Es importante comenzar la administración de SSRI sólo después de que han transcurrido como mínimo 14 días de haber interrumpido el uso de un MAOI y en ese lapso se permita la síntesis de MAO nueva. En el caso de todos los SSRI, salvo la fluoxetina, es necesario que transcurran 14 días, como mínimo, antes de comenzar el tratamiento con un MAOI después de finalizar la administración de SSRI. El metabolito activo norfluoxetina tiene una semivida de una a dos semanas y por ello es necesario que transcurran como mínimo cinco semanas entre la fecha en que se interrumpió el uso de la fluoxetina y el momento en que se comenzó a utilizar el MAOI.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA. Se ha sugerido que transcurran 14 días desde el fin del tratamiento con MAOI y el comienzo de la administración de velafaxina, pero se considera seguro un intervalo de siete días solamente. La duloxetina muestra un intervalo similar en el comienzo de su uso después de administrar MAOI, pero se necesita sólo un periodo de espera de cinco días para comenzar el uso de MAOI después de terminar el consumo de duloxetina. El hecho de no cumplir estos periodos de espera puede ocasionar el síndrome serotonínico.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA. A veces se necesita disminuir las dosis de trazodona si se utiliza junto con fármacos que inhiben a CYP3A4. CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4 metabolizan a la mirtazapina. La trazodona y la nefazodona son inhibidores débiles de la captación de serotonina y no deben administrarse junto con los MAOI, ante la posibilidad grave de que surja el síndrome serotonínico.

BUPROPIÓN. El metabolismo principal de bupropión se hace por intervención de CYP2D6. Al parecer no hay datos de metabolismo por esa isoenzima y se usa a menudo este fármaco junto con SSRI, pero no hay que olvidar la posibilidad de interacciones con fármacos que son metabolizados por la isoforma CYYP2D6 hasta que se corrobore firmemente la inocuidad de tal combinación.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Los fármacos que inhiben el CYP2D6 como los SSRI pueden aumentar las exposiciones plasmáticas de TCA. Otros productos que pueden tener acción similar son los antipsicóticos fenotiazínicos, los antiarrítmicos de tipo 1C y otros medicamentos con efectos antimuscarínicos, antihistamínicos y antagonistas de los adrenérgicos α. Los TCA potencian las acciones de las aminas simpaticomiméticas y es mejor no utilizarlos junto con MAOI, en un término de 14 días de haber interrumpido el uso de MAOI.

INHIBIDORES DE MONOAMINOXIDASA. Los depresores del SNC, incluidos la meperidina y otros narcóticos, el alcohol y los anestésicos, no deben utilizarse junto con los MAOI. La meperidina y otros agonistas opioides en combinación con MAOI también inducen el síndrome serotonínico. Están contraindicados SSRI y SNRI en sujetos que reciben MAOI, para así impedir que surja el síndrome serotonínico. En general, en individuos que reciben MAOI, también será mejor no utilizar otros antidepresivos como TCA y bupropión.

ANSIOLÍTICOS

Los fármacos primarios contra los trastornos de ansiedad comprenden SSRI, SNRI, benzodiacepinas, buspirona y antagonistas adrenérgicos β. Los SSRI y la venlafaxina, un SNRI, poseen actividad ansiolítica si se utilizan a largo plazo. Las benzodiacepinas son ansiolíticos eficaces para el tratamiento con una sola administración y por largo tiempo. La buspirona, a semejanza de los SSRI, es eficaz después del tratamiento por largo tiempo. Actúa, por lo menos parcialmente, por medio del sistema serotoninérgico, en el cual se desempeña como agonista parcial a nivel de los receptores $5HT_{1A}$. Dicho fármaco también tiene efecto antagonista en los receptores D_2 dopamínicos, pero no hay certeza en la relación de dicho efecto y sus acciones clínicas. Los antagonistas adrenérgicos β (como el propranolol y el nadolol) a veces se utilizan en casos de ansiedad en situaciones de desempeño, como el temor de hablar en público; su uso es escaso por sus efectos secundarios graves, como la hipotensión.

La hidroxizina, un antihistamínico, y otros sedantes-hipnóticos se han utilizado como ansiolíticos, pero, en términos generales, no es recomendable su uso con tal finalidad, dados sus patrones de efectos secundarios. La hidroxizina, que ocasiona sedación a breve plazo, se utiliza en pacientes que no pueden utilizar otros ansiolíticos (como los que tienen el antecedente de abuso de fármacos o alcohol, en quienes es mejor no utilizar las benzodiacepinas). Se ha usado el hidrato de cloral para la ansiedad situacional, pero existen límites muy estrechos de dosis en los cuales se observan efectos ansiolíticos en ausencia de sedación notable y, como consecuencia, no se recomienda usarlo.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LOS ANSIOLÍTICOS. La selección del tratamiento farmacológico contra la ansiedad depende de los trastornos específicos que incluyen tal manifestación y la necesidad clínica de obtener efectos inmediatos contra tal problema. Las benzodiacepinas y los antagonistas adrenérgicos β son eficaces como productos únicos e inmediatos. Se necesita la administración a largo plazo de SSRI, SNRI y la buspirona, para obtener efectos ansiolíticos sostenidos.

Las benzodiacepinas, como el alprazolam, el clorodiazepóxido, el clonazepam, el clorazepato, el diazepam, el lorazepam y el oxazepam, son eficaces para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y la ansiedad situacional. Las benzodiacepinas, además de sus efectos ansiolíticos, poseen acciones sedantes, hipnóticas, anestésicas, anticonvulsivas y miorrelajantes. Los fármacos de esa categoría también deterioran el rendimiento cognitivo y la memoria, afectan de manera adversa el control motor y potencian los efectos de otros sedantes, como el alcohol. Los efectos ansiolíticos de esa categoría de fármacos son mediados por interacciones alostéricas con el complejo del receptor $GABA_A$-benzodiacepina pentamérico, en particular los receptores $GABA_A$ comprendidos en las subunidades α_2, α_3 y α_5 (capítulos 14 y 17). El efecto primario de las benzodiacepinas ansiolíticas es intensificar las acciones inhibidoras del neurotransmisor GABA. El uso de este tipo de fármacos para tratar la ansiedad conlleva la posibilidad de crear hábito, dependencia y abuso. La abstinencia de las benzodiacepinas después de su uso por largo tiempo, en particular aquellas cuya acción dura poco, incluye intensificación de la ansiedad y convulsiones. Por tal razón, es importante que la interrupción de su uso se haga de forma gradual.

Las benzodiacepinas ocasionan muchos efectos secundarios que incluyen sedación, deficiencia leve de la memoria, disminución del estado de alerta y lentificación del tiempo de reacción. En ocasiones, se observan reacciones paradójicas con ellas, como intensificación de la ansiedad, que a veces llega a alcanzar proporciones de crisis de pánico. Otras reacciones patológicas comprenden irritabilidad, agresión o desinhibición conductual. Se han detectado también reacciones amnésicas (como la pérdida de memoria de periodos particulares). Es mejor no usarlas en embarazadas, pues ha habido notificaciones ocasionales de defectos craneofaciales. Además, si se usan benzodiacepinas antes del parto, el recién nacido puede mostrar sedación, hiporreflexia y reacciones duraderas de abstinencia. En las personas de edad avanzada, las benzodiacepinas agravan el riesgo de caídas y por ello hay que utilizarlas con gran cautela. Los medicamentos de esta clase son más innocuos que los clásicos sedantes-hipnóticos en casos de sobredosificación y, de modo típico, son letales sólo si se les combina con otros depresores del SNC.

Las benzodiacepinas también tienen potencial adictivo. Cuando surge la adición a tales sustancias, por lo común ésta es parte de un cuadro de abuso de múltiples fármacos. De hecho, la razón primaria del uso indebido de estos medicamentos son los intentos fallidos de controlar la ansiedad. Con la administración por largo tiempo aparecen tolerancia de los efectos ansiolíticos y, como consecuencia, algunos pacientes aumentan las dosis de los fármacos en cuestión, con el transcurso del tiempo. En circunstancias óptimas, habría que usar las benzodiacepinas sólo por lapsos breves y junto con otros fármacos (como los SSRI) o con psicoterapias basadas en evidencia (como sería el tratamiento conductual cognitivo contra trastornos de ansiedad).

Los SSRI y la venlafaxina, un SNRI, son fármacos de primera elección contra muchos tipos de trastornos de ansiedad, excepto cuando se busca el efecto inmediato medicamentoso; en Estados Unidos se ha aprobado el uso de fluvoxamina sólo contra el trastorno obsesivo-compulsivo. Los efectos ansiolíticos de estos medicamentos, al igual que sus acciones antidepresivas, se manifiestan después de la administración por largo tiempo. Otros fármacos que actúan en la neurotransmisión serotoninérgica incluyen trazodona, nefazodona y mirtazapina y se utilizan para tratar los trastornos de ansiedad. En apartados anteriores se expusieron los detalles sobre la farmacología de esta clase de productos. Los SSRI y los SNRI son beneficiosos en cuadros de ansiedad específicos, como el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias sociales, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de pánico. Los efectos al parecer provienen de la capacidad de la serotonina para regular la actividad de estructuras encefálicas, como las amígdalas y el *locus coeruleus* que, según expertos, intervienen en la génesis de la ansiedad. Al parecer, los sujetos ansiosos están predispuestos a presentar reacciones graves en particular por la interrupción repentina de algunos fármacos, como la venlafaxina y la paroxetina; por esa razón, se necesita interrumpir su administración con lentitud.

La buspirona necesita usarse por largo tiempo para ser eficaz; es provechosa de modo predominante en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, pero no en los otros trastornos de ansiedad.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 16 Farmacoterapia de las psicosis y las manías

La psicosis es una manifestación de enfermedades mentales (psíquicas) que se caracterizan por un sentido deformado o inexistente de la realidad. Los trastornos psicóticos comunes incluyen alteraciones del ánimo (depresión o manía mayor) con signos psicóticos, psicosis inducidas por estupefacientes, demencias con componentes psicóticos, delirio con manifestaciones psicóticas, trastorno psicótico breve, trastorno "delirante", trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia. Esta última tiene una prevalencia mundial de 1%, pero quienes la padecen muestran características que van más allá de las observadas con otros trastornos psicóticos. Los *síntomas positivos* de problemas psicóticos comprenden: alucinaciones, ideas delirantes, y habla o comportamiento desorganizados (o agitados). Los individuos esquizofrénicos también muestran *síntomas negativos* [apatía, displicencia (falta de voluntad), alogia] y *déficit cognitivos* en particular en la memoria funcional activa, la rapidez de modificación de impulsos (procesamiento) y los aspectos cognitivos sociales.

La hipótesis que plantea que la dopamina (DA; *dopamine*) es el punto de partida de la psicosis provino del descubrimiento de que la cloropromazina y la reserpina poseían propiedades antipsicóticas terapéuticas en la esquizofrenia al disminuir la neurotransmisión dopaminérgica. La hipótesis de hiperactividad dopamínica hizo que se obtuviera la primera clase terapéutica de antipsicóticos conocidos actualmente como *la primera generación de antipsicóticos o típicos. El término "neuroléptico" denota los antipsicóticos típicos que actúan por medio del bloqueo del receptor D_2, pero que se acompañan de efectos secundarios extrapiramidales*.

La hipótesis de hiperactividad de DA tiene limitaciones: no explica los déficit cognitivos que surgen con la esquizofrenia ni explica los defectos psicoticomiméticos del LSD (p. ej., ácido *d*-lisérgico, un potente agonista del receptor $5HT_2$ serotonínico), o los efectos de la fenciclidina y la ketamina, antagonistas del receptor glutamato de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Se han logrado progresos en el tratamiento gracias a la exploración de otros mecanismos (no dopaminérgicos) de la psicosis y también la experiencia con agentes antipsicóticos atípicos como la clozapina. *Los nuevos antipsicóticos atípicos antagonizan potentemente el receptor $5HT_2$ en tanto que bloquean los receptores D_2 con menor potencia que los antiguos antipsicóticos, con lo cual se obtiene eficacia antipsicótica con escasos efectos secundarios extrapiramidales.* Algunos fármacos promisorios "enfocan" su actividad hacia el subtipo de receptores $5HT_7$ y glutamato, receptores del ácido aminobutírico γ (GABA; γ-*aminobutyric acid*) y la acetilcolina (muscarínicos y nicotínicos) y también receptores de hormonas péptidicas (como la oxitocina).

FARMACOTERAPIA

En la duodécima edición del texto original se hizo una revisión de aspectos fisiopatológicos importantes y de los objetivos generales de la farmacoterapia en casos de psicosis y manías. Sea cual sea la alteración básica, el objetivo inmediato del tratamiento antipsicótico es lograr disminución de los síntomas agudos que agobian al paciente, en particular los de comportamiento (como hostilidad, agitación) que pueden constituir un peligro para el enfermo o para terceros. El intervalo de administración, vía de administración y selección del antipsicótico dependen del cuadro patológico primario, el carácter clínico agudo, interacciones farmacológicas con fármacos concomitantes, y sensibilidad del enfermo a los efectos secundarios a corto o largo plazos. Con la excepción de la eficacia superior de la clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento, el cuadro clínico inicial o los biomarcadores no permiten anticipar la posibilidad de una respuesta a una clase de antipsicóticos o un fármaco específico. Como consecuencia, los factores determinantes para seleccionar el antipsicótico inicial incluyen evitar efectos secundarios, con base en las características del paciente y del fármaco y el aprovechamiento de algunas propiedades de los medicamentos (como el caso de la sedación por histamínicos del tipo H_1 o antagonismo muscarínico).

Todos los antipsicóticos que se distribuyen en el comercio disminuyen la neurotransmisión dopaminérgica (figura 16-1). La cloropromazina y otros antipsicóticos típicos originales de poca potencia también causan sedación profunda, característica que se considera importante en sus aspectos farmacológicos

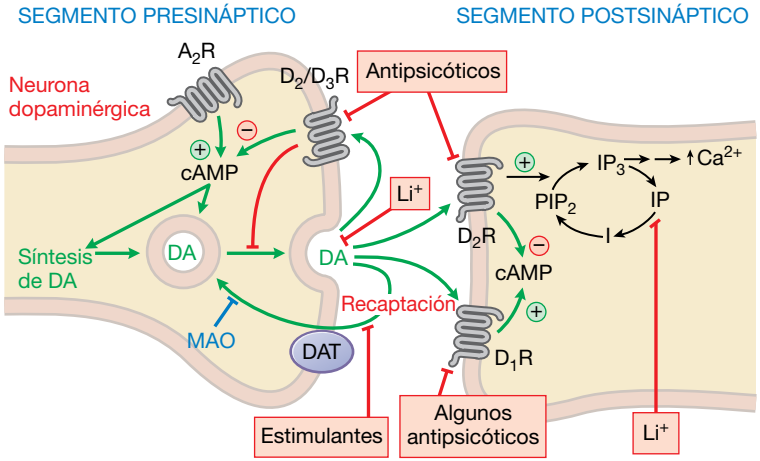


Figura 16-1 *Sitios de acción de los antipsicóticos y el litio (Li^+).* Después de liberación exocitótica la dopamina (DA) interactúa con los receptores postsinápticos y los autorreceptores presinápticos. La terminación de la acción de DA se produce más bien por recaptación y paso a las terminaciones presinápticas a través de DAT transportador de DA, con desaminación secundaria por parte de la monoaminoxidasa mitocondrial (MAO). La estimulación de los receptores D_1 postsinápticos activa la vía de G_s-adenilato ciclasa-cAMP. Los receptores D_2 se acoplan por medio de G_i para inhibir el adenilato ciclasa y por medio de G_q activan la vía de PLC-IP_3-Ca^{2+}. La activación de la vía G_i también activa los canales de potasio y origina hiperpolarización. El Li^+ inhibe la fosfatasa que libera inositol (I) del fosfato de inositol (IP). El Li^+ también inhibe la liberación de DA y NE inducida por despolarización, pero no forma 5HT. Los autorreceptores similares a D_2 suprimen la síntesis de DA al disminuir la fosforilación de la tirosina hidroxilasa cineticolimitante (TH) y al limitar la liberación de DA. A diferencia de ello, los receptores presinápticos de adenosina A_2 (A_2R) activan la vía de AC-cAMP-PKA y con ello intensifican la actividad de TH. Todos los agentes antipsicóticos actúan en los receptores D_2 y los autorreceptores; algunos también bloquean los receptores D_1 (cuadro 16-2). Los agentes estimulantes inhiben la recaptación de DA por parte de DAT y con ello prolongan el tiempo de permanencia de DA sináptico. En los comienzos del tratamiento con antipsicóticos las neuronas DA liberan más dopamina, pero después del tratamiento repetido inician un estado de inactivación por despolarización fisiológica con menor producción y liberación de DA además de la persistencia del bloqueo de receptor. ⟊ inhibición o bloqueo; +, incremento de la actividad; –, disminución de la actividad.

terapéuticos. La obtención del haloperidol, antipsicótico típico de gran potencia, con afinidad limitada por H_1 y M_1 y un efecto sedante significativamente menor, demostró que no se necesita la sedación para obtener actividad antipsicótica, aunque en ocasiones es conveniente.

TRATAMIENTO A CORTO PLAZO

DELIRIO Y DEMENCIA. Las variables propias de la enfermedad influyen en forma considerable en la selección de los antipsicóticos. En términos generales, los síntomas psicóticos del delirio o la demencia se combaten con dosis pequeñas de fármacos, aunque a veces es necesario repetirlas a intervalos frecuentes en la etapa inicial, para obtener control conductual adecuado. A pesar de su empleo amplio en humanos, ningún antipsicótico particular ha recibido aprobación en Estados Unidos para combatir la psicosis que aparece con la demencia senil. Aún más, en las recomendaciones del fabricante de todos los antipsicóticos aparece la advertencia de que pueden incrementar la mortalidad en tales situaciones. Los efectos anticolinérgicos del medicamento pueden empeorar el delirio y la demencia, razón por la cual a menudo los fármacos de primera línea son los antipsicóticos típicos de gran potencia (como el haloperidol) o atípicos con propiedades antimuscarínicas limitadas (como la risperidona).

Las mejores dosis toleradas en individuos con demencia comprenden sólo la cuarta parte de las dosis propias de esquizofrenia en adultos. Son en particular problemáticos en esta población de pacientes los síntomas neurológicos extrapiramidales (EPS; *extrapyramidal symptoms*), cambios ortostáticos y sedación (capítulo 22). Se producen beneficios antipsicóticos significativos en casos de psicosis agudas dentro de 60 a 120 minutos después de haber administrado el medicamento. En algunos pacientes se cuenta con las opciones de un comprimido de disolución en la boca (ODT; *oral dissolving tablet*) en el caso de la risperidona, el aripiprazol o la olanzapina o concentrado líquido como forma de presentación de la risperidona o aripiprazol. Los comprimidos que se disuelven se adhieren a cualquier zona húmeda de la lengua o de la superficie de la boca, es imposible escupirlos y después son deglutidos junto con las

secreciones de la boca. La administración intramuscular (IM; *intramuscular*) de ziprasidona, aripiprazol u olanzapina constituye una opción para tratar a sujetos agitados o que casi no colaboran, y conlleva menor riesgo de parkinsonismo farmacoinducido, que el haloperidol. El uso de esas presentaciones particulares ha disminuido a causa de la prolongación del intervalo QT_c que aparece con el uso intramuscular del droperidol y la administración intravenosa de haloperidol.

MANÍA. Todos los antipsicóticos atípicos, con excepción de la clozapina y la iloperidona, constituyen fármacos de elección o indicaciones para usar en casos de manía aguda y las dosis se ajustan rápidamente hasta la máxima recomendada, en las primeras 24 a 72 h de tratamiento. Los individuos con manía aguda y psicosis necesitan dosis diarias muy altas. Por lo regular en término de siete días surge la respuesta clínica (disminución de la agitación psicomotora y la irritabilidad, mejoría del sueño y disminución o desaparición de ideas delirantes y las alucinaciones). Los sujetos con manía pueden seguir necesitando el tratamiento antipsicótico durante meses después de que mostraron resolución de los síntomas psicóticos y maniacos, típicamente en combinación con un estabilizador del ánimo como el litio o preparados del ácido valproico. La combinación de un antipsicótico con un estabilizador del ánimo suele mejorar el control de los síntomas maniacos y disminuye todavía más el riesgo de recidiva. Un problema clínico importante es el aumento de peso, por los efectos aditivos de los dos tipos de fármacos recién mencionados (entre los segundos, el litio y el ácido valproico).

DEPRESIÓN MAYOR. Las personas con un trastorno depresivo mayor que incluye características psicóticas necesitan dosis de antipsicóticos menores de las cantidades promedio, en combinación con un antidepresivo. Casi todos los fármacos antipsicóticos producen un escaso beneficio antidepresivo como productos únicos (monoterapia). Sin embargo, los antipsicóticos atípicos son eficaces como complementos en caso de depresión resistente al tratamiento. Su eficacia clínica pudiera depender del hecho de que casi todos los antipsicóticos atípicos son antagonistas potentes de $5HT_{2A}$ (figura 16-2).

El antagonismo de $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ facilita la liberación de dopamina e incrementa el flujo noradrenérgico de salida desde el *locus coeruleus*. La administración antagonista de $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ en forma de dosis pequeñas de antipsicóticos atípicos, combinados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI; *selective serotonin reuptake inhibitors*), mejora las cifras de respuesta en pacientes que no reaccionan a SSRI. En Estados Unidos se ha aprobado para combatir la depresión bipolar, una combinación de olanzapina en dosis bajas y fluoxetina; la risperidona en dosis pequeñas (1 mg, por ejemplo) mejora los índices de respuesta clínica cuando se agrega al tratamiento existente con SSRI y en pacientes que no reaccionan a estos últimos fármacos. El aripiprazol ha sido aprobado por la FDA como complemento en individuos que no reaccionan a los antidepresivos, siempre en dosis pequeñas (2 a 15 mg). Dicho fármaco y muchos otros antipsicóticos son ineficaces como productos únicos contra la depresión bipolar, y la única excepción sería quetiapina.

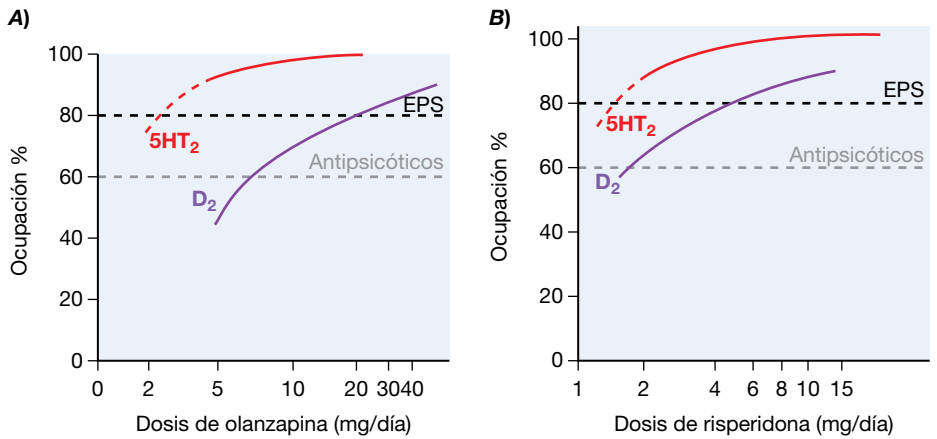


Figura 16-2 *Ocupación de receptores y respuesta clínica con antipsicóticos.* En forma típica, la ocupación del receptor D_2 por el fármaco > 60%, genera efectos antipsicóticos; la ocupación > 80% origina síntomas extrapiramidales (EPS). Los fármacos atípicos combinan el bloqueo del receptor D_2 con el antagonismo/agonismo inverso de $5HT_{2A}$ más potente. El antagonismo inverso a nivel del subtipo del receptor $5HT_2$ puede contribuir a la disminución del riesgo de que surja EPS por parte de la olanzapina (gráfico A) y la risperidona (gráfico B) y la eficacia con una ocupación menor de receptores D_2 (olanzapina, gráfico A). El aripiprazol es un agonista parcial de D_2 y solamente logra 75% de bloqueo funcional.

ESQUIZOFRENIA. Los antipsicóticos atípicos nuevos tienen un mejor perfil en cuanto a los efectos secundarios neurológicos, que los productos típicos de esta categoría. Los atípicos muestran un riesgo extraordinariamente menor de EPS, en comparación con los antipsicóticos típicos. El bloqueo de D_2 excesivo agrava el riesgo de efectos neurológicos motores (como rigidez muscular, bradicinesia, temblor, acatisia; lentificación de las funciones psíquicas (bradifrenia) e interferencia con las vías centrales de satisfacción y el resultado son señalamientos de anhedonia por parte del paciente (pérdida de la sensación de placer). En la psicosis aguda puede convenir la sedación, pero el empleo de un antipsicótico sedante a veces interfiere en la función cognitiva y la reintegración social del enfermo.

Los esquizofrénicos tienen el doble de prevalencia de mostrar el síndrome metabólico y la diabetes mellitus de tipo 2 (DM; *diabetes mellitus*) y el doble de la cifra de mortalidad de origen cardiovascular (CV; *cardiovascular*), que la población general. Las directrices por consenso recomiendan la cuantificación inicial de glucemia, lípidos en suero, peso, tensión arterial y en la medida de lo posible, medir la circunferencia abdominal y obtener antecedentes personales y familiares de algunas metabolicopatías y trastornos cardiovasculares. También puede aparecer parkinsonismo inducido por fármacos, en particular en ancianos expuestos a antipsicóticos que tienen gran afinidad por D_2 (como los antipsicóticos típicos); las dosis recomendadas son cerca de la mitad de las que se usan en esquizofrénicos más jóvenes.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

La selección de antipsicóticos para tratar por largo tiempo la esquizofrenia se basa fundamentalmente en medidas para evitar los efectos secundarios y hasta donde sea posible, en el conocimiento de los antecedentes personales de respuesta del enfermo. Los trastornos que componen el espectro de la esquizofrenia duran toda la vida y por ello la aceptación del tratamiento es un elemento fundamental para tratar eficazmente el problema. Los antipsicóticos atípicos brindan ventajas notables porque aminoran el riesgo neurológico, y la discinesia tardía a largo plazo tiene cifras < 1%, cifra que corresponde de 20 a 10% de la que se observa con los fármacos antipsicóticos típicos.

Los tratamientos antipsicóticos conllevan riesgos metabólicos que incluyen: aumento de peso, dislipidemia (en particular hipertrigliceridemia); efecto nocivo en la homeostasia de glucosa e insulina, que incluye la DM de tipo 2 de comienzo reciente, y cetoacidosis diabética (DKA; *diabetic ketoacidosis*), y las muertes señaladas se deben a este último problema. La clozapina y la olanzapina son las que conllevan el máximo riesgo metabólico y se utilizan sólo como fármacos de último recurso.

Los individuos con psicosis aguda suelen reaccionar en término de horas de haber administrado los fármacos, pero a veces se necesitan semanas para alcanzar la máxima respuesta farmacológica, en particular en lo que se refiere a síntomas negativos. En el cuadro 16-1 se incluyen las dosis usuales para el tratamiento agudo (inmediato) y el de sostén. Entre los efectos secundarios que limitan el tratamiento pueden estar el aumento de peso, la sedación, los cambios ortostáticos y EPS, y todos ellos pueden ser anticipados en cierta forma con base en la potencia del fármaco escogido para inhibir los receptores de neurotransmisores (cuadro 16-2). La detección de dislipidemia o hiperglucemia se basa en los datos de estudios seriados de laboratorio (cuadro 16-1). Algunos efectos secundarios como la hiperprolactinemia, EPS, ortostatismo y sedación pueden mejorar con la disminución de las dosis, pero las anormalidades metabólicas mejoran sólo con la interrupción del uso del medicamento y cambiar a otro metabólicamente más benigno. Los individuos con esquizofrenia que no mejora con clozapina no son elegibles para usar otro fármaco porque son rebeldes a los demás productos (consúlte la definición de esquizofrenia resistente al tratamiento, en párrafos siguientes).

El problema frecuente de incumplimiento de órdenes farmacológicas en los esquizofrénicos ha hecho que se elaboren antipsicóticos inyectables de larga acción (LAI; *long-acting injectable*) que suelen conocerse como *antipsicóticos de liberación retardada*. En Estados Unidos se cuenta actualmente con cuatro formas de LAI: ésteres de canoatos de flufenazina y haloperidol; microesferas saturadas de risperidona, y palmitato de paliperidona. Los pacientes que reciben antipsicóticos en presentación LAI muestran siempre índices menores de recidiva en comparación con otros que reciben las formas orales y pueden sufrir menos efectos adversos.

La falta de mejoría con las dosis correctas del antipsicótico durante periodos adecuados puede denotar la existencia de una enfermedad resistente al tratamiento. La esquizofrenia resistente se define con los criterios de Kane: ineficacia de lapsos de prueba de seis semanas con dos fármacos diferentes y una tercera investigación con un antipsicótico típico en dosis grandes (como 20 mg de haloperidol o flufenazina/día). En la población de pacientes mencionados, los índices de respuesta a antipsicóticos típicos definidos como disminución de 20% de los síntomas por escalas de cuantificación corrientes (p. ej., Escala de Síndrome Positivo y Negativo [PANSS; *Positive and Negative Syndrome Scale*]) son de 0% y en el caso de cualquier antipsicótico atípico salvo la clozapina, < 10%. La dosis terapéutica de clozapina para un paciente específico es impredecible, pero en varios estudios se han detectado correlaciones entre los niveles séricos mínimos de dicho fármaco > 327 a 504 ng/ml y la posibilidad de que se obtenga respuesta clínica. Cuando se alcanzan concentraciones séricas terapéuticas, la respuesta a la clozapina se manifiesta en término de ocho semanas.

Cuadro 16-1

Fármacos para el tratamiento de psicosis y esquizofrenia: dosis y perfil de riesgo metabólico.[a]

NOMBRE GENÉRICO **Presentaciones**	DOSIS ORAL (mg/día)				EFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS		
	PSICOSIS AGUDA		DOSIS DE SOSTÉN				
	Primer episodio	Forma crónica	Primer episodio	Forma crónica	↑ Peso	Lípidos	Glucosa
Fenotiazinas							
Cloropromazina ***O, S, IM***	200-600	400-800	150-600	250-750	+++	+++	++
Perfenazina ***O, S, IM***	12-50	24-48	12-48	24-60	+/–	–	–
Trifluoperazina ***O, S, IM***	5-30	10-40	2.5-20	10-30	+/–	–	–
Flufenazina ***O, S, IM***	2.5-15	5-20	2.5-10	5-15	+/–	–	–
decanoato ***IM de liberación lenta***	No se usa en casos agudos		5-75 mg/2 semanas		+/–	–	–
Otros antipsicóticos típicos							
Molindona ***O, S***	15-50	30-60	15-50	30-60	–	–	–
Loxapina ***O, S, IM***	15-50	30-60	15-50	30-60	+	–	–
Haloperidol ***O, S, IM***	2.5-10	5-20	2.5-10	5-15	+/–	–	–
decanoato ***IM de liberación lenta***	No se usa en casos agudos		100-300 mg/al mes		+/–	–	–
Antipsicóticos atípicos							
Aripiprazol ***O, S, ODT, IM***	10-20	15-30	10-20	15-30	+/–	–	–
Asenapina ***ODT***	10	10-20	10	10-20	+/–	–	–
Clozapina ***O, ODT***	200-600	400-900	200-600	300-900	++++	+++	+++
Iloperidona ***O***		12-24[b]		8-16	+	+/–	+/–
Olanzapina ***O, ODT, IM***	7.5-20	10-30	7.5-15	15-30	++++	+++	+++
Paliperidona ***O***	6-9	6-12	3-9	6-15	+	+/–	+/–
palmitato ***IM[c] de liberación lenta***	Consúltese la nota[c] sobre dosis				+	+/–	+/–
Quetiapina ***O***	200-600	400-900	200-600	300-900	+	+	+/–
Risperidona ***O, S, ODT***	2-4	3-6	2-6	3-8	+	+/–	+/–
Risperdal Consta ***IM de liberación lenta***	No se usa en casos agudos		25-50 mg/2 semanas				
Sertindol ***O***[d]	4-16	12-20	12-20	12-32	+/–	–	–
Ziprasidona ***O, IM***[e]	120-160	120-200	80-160	120-200	+/–	–	–

***Formas de dosificación**: O, comprimido; S, solución; IM, presentación intramuscular única; ODT, tableta de disolución en la boca.*

*[a] Para mayor información consúltese formas de optimizar el tratamiento farmacológico de trastornos psicóticos. Clin Psychiatry, **2003**, 64(Suppl, 12); 2-97.*

Las dosis en el primer episodio en el caso de pacientes que no habían recibido antipsicóticos y que tienen menor edad son menores que las que se usan en pacientes con esquizofrenia crónica. Las dosis en ancianos se acercan a la mitad de las utilizadas en adultos de menor edad; las que corresponden a la psicosis por demencia senil se acercan a 25%.

[b] Ante el riesgo de cambios ortostáticos el ajuste de dosis de la iloperidona es de 1 mg 2× al día el primer día, que se aumenta a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg 2× al día en los días 2-7 (según sea necesario).

[c] En la esquizofrenia aguda, dosis IM únicas en el deltoides de 234 mg al día 1 y 156 mg en el día 8 permiten obtener niveles de paliperidona equivalentes a 6 mg del preparado ingerible durante la primera semana, y alcanzan su nivel máximo el día 15 en grado similar al obtenido con 12 mg de paliperidona ingerible. En la primera semana no se necesitarán psicóticos orales. Las dosis IM de sostén se pueden administrar cada cuatro semanas después del día 8.

Opciones para dosis de sostén: 39 a 234 mg cada cuatro semanas. El hecho de no administrar dosis de comienzo (excepto para personas que cambian desde la forma de liberación lenta) originará durante meses niveles subterapéuticos.

[d] No se obtiene en Estados Unidos.

[e] La dosis ingerible debe administrarse junto con alimentos, para facilitar su absorción.

Cuadro 16-2

Potencia de antipsicóticos a nivel de los receptores neurotransmisores.[a]

	DOPAMINA	SEROTONINA			PROPORCIÓN $5HT_{2A}/D_2$	DOPAMINA		MUSCARÍNICOS	ADRENÉRGICOS		HISTAMÍNICOS
	D_2	$5HT_{1A}$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2C}$	RAZÓN	D_1	D_4	M_1	α_{1A}	α_{2A}	H_1
Fármacos típicos											
Haloperidol	1.2	2100	57	4500	47	120	5.5	> 10000	12	1130	1700
Flufenazina	0.8	1000	3.2	990	3.9	17	29	1100	6.5	310	14
Tiotixeno	0.7	410	50	1360	72	51	410	> 10000	12	80	8
Perfenazina	0.8	420	5.6	130	7.4	37	40	1500	10	810	8.0
Loxapina	11	2550	4.4	13	0.4	54	8.1	120	42	150	4.9
Molindona	20	3800	> 5000	10000	> 250	> 10000	> 2000	> 10000	2600	1100	2130
Tioridazina	8.0	140	28	53	3.5	94	6.4	13	3.2	130	16
Clorpromazina	3.6	2120	3.6	16	1	76	12	32	0.3	250	3.1
Fármacos atípicos											
Asenapina[b]	1.4	2.7	0.1	0.03	0.05	1.4	1.1	> 10000	1.2	1.2	1.0
Ziprasidona	6.8	12	0.6	13	0.1	30	39	> 10000	18	160	63
Sertindol[b]	2.7	280	0.4	0.90	0.2	12	13	> 5000	1.8	640	130
Zotepina[b]	8.0	470	2.7	3.2	0.3	71	39	330	6.0	210	3.2
Risperidona	3.2	420	0.2	50	0.05	240	7.3	> 10000	5.0	16	20
Paliperidona	4.2	20	0.7	48	0.2	41	54	> 10000	2.5	4.7	19
Iloperidona	6.3	90	5.6	43	0.9	130	25	4900	0.3	160	12
Aripiprazol	1.6	6.0	8.7	22	5.0	1200	510	6800	26	74	28
Sulpirida[b]	6.4	> 10000	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000	54	> 10000	> 10 000	> 5000	> 10000
Olanzapina	31	2300	3.7	10	0.1	70	18	2.5	110	310	2.2
Quetiapina	380	390	640	1840	2.0	990	2020	37	22	2900	6.9
Clozapina	160	120	5.4	9.4	0.03	270	24	6.2	1.6	90	1.1

[a] *Los datos son valores de K_i promediados (nM) obtenidos de publicaciones, calculados por competencia con radioligandos por unión con los receptores humanos clonados indicados. Se usan datos obtenidos de la unión de receptor a tejido cerebral humano o de rata cuando no se cuenta con datos de receptor humano clonado.*

[b] *No disponible en Estados Unidos.*

Fuente: NIMII Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) K_i Database: http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php (Acceso el 30 de junio de 2009)

La clozapina tiene otros efectos secundarios más; incluyen riesgo de agranulocitosis que obliga a la práctica sistemática de estudios hematológicos de laboratorio en forma constante, riesgo metabólico grande, disminución del umbral para la aparición de convulsiones (que depende de la dosis), ortostatismo, sedación, efectos anticolinérgicos (en particular estreñimiento) y sialorrea vinculada con el agonismo muscarínico a nivel de los receptores M_4. Como consecuencia de lo anterior, el uso de la clozapina se circunscribe a pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Se considera al tratamiento electroconvulsivo como elemento de último recurso en la esquizofrenia resistente al tratamiento y rara vez se le utiliza.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los cuadros 16-1 y 16-2 resumen las clases, límites de dosis (posología) de fármacos, la intensidad de las efectos metabólicos secundarios y las potencias a nivel de los receptores importantes de SNC, en lo que se refiere a diversos antipsicóticos.

La introducción de la clozapina estimuló la investigación para obtención de fármacos con actividad antipsicótica y bajo riesgo de EPS, misma que permitió obtener una serie de productos atípicos de esta categoría, con algunas semejanzas farmacológicas con el producto original: en particular menor actividad por receptores D_2 en comparación con los antipsicóticos típicos y efectos de antagonismo $5HT_2$ intenso. Los antipsicóticos atípicos de que se dispone incluyen los fármacos con semejanza estructural como olanzapina, quetiapina y clozapina; risperidona, su metabolito activo paliperidona y la iloperidona, ziprasidona; lurasidona; asenapina y aripiprazol (cuadro 16-1).

MECANISMO DE ACCIÓN. Todos los antipsicóticos de que se dispone para usar en humanos son antagonistas a nivel de los receptores D_2 dopamínicos; la disminución en la neurotransmisión dopaminérgica se obtiene a través del antagonismo D_2 o el agonismo parcial del mismo receptor (como aripiprazol).

El aripiprazol tiene afinidad por los receptores D_2 y en grado levemente menor del propio DA, pero su actividad intrínseca es cercana al 25% de la DA; es decir, cuando se incuba dopamina con concentraciones crecientes de aripiprazol, la inhibición máxima de la actividad de D_2 no excede de 25% de la respuesta a DA que es el nivel de agonismo generado por el aripiprazol. Según se piensa, la base de los efectos clínicos del aripiprazol en la esquizofrenia es su capacidad de estimular los receptores D_2 en zonas cerebrales en que son escasos los niveles de DA sinápticos (p. ej., neuronas formadoras de placas [PFC; *plate forming cells*]), o disminuye la actividad dopaminérgica cuando son grandes las concentraciones de DA (como en la corteza mesolímbica). Incluso con una ocupación total de receptores (100%), el agonismo intrínseco dopaminérgico del aripiprazol genera 25% de señal postsináptica, lo cual denota una disminución máxima de 75% en la neurotransmisión de DA, menor que el umbral de 78% que desencadena EPS en casi todas las personas.

Las bases farmacológicas de la eficacia clínica de los antipsicóticos atípicos sin inducción de EPS es consecuencia del antagonismo significativamente más débil de D_2 en combinación con el antagonismo potente de $5HT_2$. La clozapina posee actividad a nivel de otros receptores que incluyen antagonismo y agonismo en los diversos subtipos de receptores muscarínicos y antagonismo a nivel de los receptores D_4 dopamínicos. Sin embargo, los antagonistas de D_4 que no poseen antagonismo de D_2 carecen de actividad antipsicótica. La *N*-desmetilclozapina, metabolito activo de la clozapina, es un potente agonista M_1 muscarínico.

La hipótesis de hipofunción del glutamato en la esquizofrenia ha hecho que se elaboren nuevos modelos animales que exploren la influencia de los antipsicóticos con propiedades agonistas a nivel de $mGlu_2$ y $mGlu_3$, receptores metabotrópicos de glutamato y otros subtipos. Los antipsicóticos atípicos son mejores que los típicos para revertir los síntomas negativos, los déficit cognitivos y el aislamiento social inducidos por los antagonistas de glutamato.

OCUPACIÓN DE RECEPTORES DE DOPAMINA Y EFECTOS CONDUCTUALES. Las funciones dopaminérgicas excesivas en el sistema límbico son fundamentales para la génesis de los síntomas positivos de la psicosis. Los efectos conductuales y la evolución cronológica de la respuesta antipsicótica siguen una trayectoria correspondiente o paralela al incremento en la ocupación de D_2,e incluyen calmar la agitación psicomotora, aplacar la hostilidad, disminuir el aislamiento social y generar una menor interferencia de procesos psíquicos desorganizados o delirantes y alucinaciones. La ocupación de > 78% de los receptores D_2 en los ganglios basales se acompaña de riesgo de EPS en todos los antipsicóticos antagonistas de DA, en tanto que la ocupación en límites de 60 a 75% se acompaña de eficacia antipsicótica (figura 16-2). Con la excepción del aripiprazol, todos los antipsicóticos atípicos en dosis bajas tienen una ocupación mucho mayor de los receptores $5HT_{2A}$ (p. ej., 75 a 99%), que los agentes típicos (cuadro 16-2).

Receptores D_3 y D_4 en los ganglios basales y el sistema límbico. Los receptores D_3 y D_4 son expresados preferentemente en áreas límbicas. Los receptores D_4 localizados predominantemente en regiones cortical y límbica en el cerebro, en escasa cantidad, incrementan su número después de administración repetida de casi todos los antipsicóticos típicos y atípicos. Los receptores mencionados pueden contribuir a acciones antipsicóticas clínicas, pero los agentes

que muestran selectividad por D_4 (como el sonepiprazol) o antagonistas mixtos $D_4/5HT_{2A}$ (como la fananserina) no poseen eficacia antipsicótica en estudios en humanos.

Es poco probable que los receptores D_3 intervengan decisivamente en las acciones de fármacos antipsicóticos. Las actividades funcionales sutiles y atípicas de los receptores D_3 encefálicos sugieren que los agonistas del D_3 y los antagonistas pudieran tener efectos psicotrópicos útiles, en particular para antagonizar comportamientos de estimulación-satisfacción y de dependencia.

Importancia de los receptores no dopamínicos en el caso de antipsicóticos atípicos. El concepto del carácter atípico se basó inicialmente en que la clozapina no generaba EPS dentro de límites terapéuticos, en combinación con una participación notable del antagonismo del receptor de $5HT_2$. Conforme se sintetizaron fármacos ulteriores usando como modelo la proporción de la clozapina de $5HT_2/D_2$, muchos de los cuales tuvieron mayor afinidad por D_2 y mayor riesgo de EPS de dicho fármaco, surgió un notable debate sobre la definición de lo que sería un antipsicótico atípico y sus propiedades indispensables. A pesar de ello, en el lenguaje común persiste el término de "atípico" y designa riesgo menor de EPS (pero no su ausencia) y disminución de otros efectos del antagonismo de D_2 excesivo.

Los antipsicóticos con notable afinidad por $5HT_2$ generan efectos significativos en los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, y los fármacos individuales varían en su potencia relativa, con cada subtipo. Como comentamos en párrafos anteriores, los antipsicóticos atípicos poseen potente antagonismo funcional a nivel de ambos subtipos de receptores de $5HT_2$, pero las biocuantificaciones *in vitro* sugieren que tales efectos son consecuencia del agonismo inverso a nivel de otros receptores acoplados a G.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA FÍSICA. Como se definirá en el capítulo 24, los fármacos antipsicóticos no crean adicción; sin embargo, en cuestión de cinco semanas surge tolerancia a los efectos antihistamínicos y anticolinérgicos de tales medicamentos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. Casi todos los antipsicóticos son fuertemente lipófilos, se unen ávidamente a la membrana o a proteínas y se acumulan en el encéfalo, los pulmones u otros tejidos con abundante riego sanguíneo. También penetran en la circulación fetal y la leche materna. A pesar de que sus semividas pueden ser breves, los efectos biológicos de dosis únicas de muchos de estos fármacos suelen persistir 24 h, como mínimo, lo cual permite la administración de una sola dosis diaria de muchos agentes una vez que el enfermo se ajustó a los efectos secundarios iniciales.

La absorción de muchos fármacos es muy intensa y la administración concomitante de antiparkinsonianos anticolinérgicos no disminuye apreciablemente la absorción intestinal de ellos. Muchas de las tabletas que se disuelven en la boca y preparados líquidos poseen farmacocinética similar. La única excepción es la asenapina, que se le expende sólo como ODT que se administra por vía sublingual, y la absorción completa se realiza en la mucosa de la boca, con una biodisponibilidad de 35% por tal vía. Si se deglute la asenapina el efecto del primer paso se acerca a > 98%, lo cual denota que el fármaco ingerido con las secreciones de la boca no está biodisponible. La administración IM evita gran parte del metabolismo en el primer paso entérico y logra concentraciones mesurables en el plasma en término de 15 a 30 minutos. Casi todos los agentes están ligados ávidamente a proteínas, pero esta unión puede incluir sitios de glucoproteínas. Los fármacos antipsicóticos son predominantemente muy lipófilos, con volúmenes aparentes de distribución incluso de 20 L/kg.

La eliminación desde el plasma puede ser más rápida que la que ocurre desde sitios con gran contenido de lípidos y unión a ellos, en particular en SNC. La eliminación lenta del fármaco puede contribuir al típico retraso de la exacerbación de la psicosis después de interrumpir la administración de fármacos. Las formas de liberación prolongada de los ésteres de decanoato de flufenazina y el haloperidol, el palmitato de paliperidona y también las microesferas saturadas de risperidona, se absorben y eliminan con mucha mayor lentitud que los preparados ingeribles. Por ejemplo, la semivida de la flufenazina ingerida se acerca a 20 h, en tanto que la del éster decanoato por vía IM tiene una semivida de 14.3 días; el haloperidol ingerido tiene una semivida de 24 a 48 h en sujetos metabolizadores extensos por parte de CYP2D6, en tanto que la semivida del decanoato de haloperidol es de 21 días; la semivida del palmitato de paliperidona es de 25 a 49 días en comparación con la presentación ingerible del mismo fármaco cuya semivida es de 23 h. Se necesita a veces el transcurso de seis a ocho meses para la eliminación de la flufenazina y el decanoato de haloperidol después de administración repetida. Los efectos de la *risperidona* LAI perduran cuatro semanas, por la lenta biodegradación de las microesferas, y persiste como mínimo cuatro a seis semanas una vez que se interrumpen las inyecciones. El régimen posológico recomendado para el inicio en pacientes que reciben paliperidona LAI genera en la primera semana los niveles terapéuticos, y por consiguiente, no es necesario complementar sistemáticamente el esquema con antipsicóticos ingeribles.

Con la excepción de asenapina, paliperidona y ziprasidona, todos los antipsicóticos son metabolizados extensamente en fase I por parte de CYP y más adelante en la fase II, por glucuronidación, sulfatación y otras conjugaciones. Los metabolitos hidrófilos de tales fármacos son excretados en la orina y en cierta medida en la bilis. Muchos metabolitos oxidados de los antipsicóticos son biológicamente inactivos; unos cuantos son activos (como el metabolito P88 de la iloperidona; el metabolito hidroxílico de haloperidol; la 9-OH risperidona; la *N*-desmetilclozapina y el dehidroa-

ripiprazol). Los metabolitos activos mencionados pueden contribuir a la actividad biológica del compuesto original y complicar la correlación intentada entre las concentraciones séricas del fármaco y los efectos clínicos. El cuadro 16-3 en la duodécima edición de este texto destaca las vías metabólicas de agentes escogidos de uso común.

USOS TERAPÉUTICOS

Los antipsicóticos también se utilizan contra algunos trastornos neurológicos no psicóticos y como antieméticos.

Cuadro 16-3

Efectos neurológicos secundarios de los antipsicóticos.

REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS	FECHA DE COMIENZO Y DATOS DE RIESGO	MECANISMO PROPUESTO	TRATAMIENTO
Distonía aguda	Espasmo de músculos de la lengua, la cara, el cuello y el dorso.	Lapso: 15 días Los pacientes jóvenes que no habían estado expuestos a antipsicóticos son los que corren mayor riesgo.	Antagonismo agudo por DA	Los antiparkinsonianos tienen carácter diagnóstico y curativo.[a]
Acatisia	Inquietud subjetiva y objetiva; *no* hay ansiedad ni "agitación".	Lapso: 5-60 días.	Se desconoce	Disminuir dosis o cambiar fármaco; el clonazepam y el propranolol son más eficaces que los antiparkinsonianos.[b]
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara y marcha festinante.	Lapso: 5-30 días Máximo riesgo en ancianos.	Antagonismo de DA	Disminución de dosis; cambio de fármaco; antiparkinsonianos.[c]
Síndrome neuroléptico maligno	Rigidez extrema, fiebre, tensión arterial inestable, mioglobinemia; puede ser mortal.	Lapso: semanas-meses. Persiste días después de interrumpir el uso del antipsicótico.	Antagonismo de DA	Interrumpir inmediatamente la administración del antipsicótico; medidas de apoyo; dantroleno y bromocriptina.[d]
Temblor peribucal ("síndrome del conejo")	Temblor peribucal (puede ser una variante tardía del parkinsonismo).	Lapso: meses o años de tratamiento.	Se desconoce	A menudo son útiles los parkinsonianos.[c]
Discinesia tardía	Discinesia bucofacial; rara vez hay coreoatetosis o distonía amplias.	Lapso: meses, años de tratamiento. Los ancianos tienen un riesgo cinco veces mayor. Riesgo $\propto$ (infinito) potencia del bloqueo D_2.	Hipersensibilidad del receptor DA postsináptico, incremento del número	Es crucial la prevención: el tratamiento es insatisfactorio. El cuadro puede ser reversible si se identifica tempranamente y se interrumpe el uso del fármaco.

[a] Tratamiento: difenhidramina 25-50 mg IM o benztropina 1-2 mg por vía IM. Ante la semivida larga del antipsicótico es necesario a veces repetir o seguir con la presentación ingerible del fármaco.

[b] El propranolol suele ser eficaz en dosis relativamente pequeñas (20-80 mg/día en fracciones). Son menos eficaces los antagonistas del receptor adrenérgico con selectividad por β_2. Los antagonistas adrenérgicos β no lipófilos tienen escasa penetración del SNC y no son beneficiosos (p. ej., el atenolol).

[c] El uso de amantadina evita los efectos anticolinérgicos de la benztropina o de la difenhidramina.

[d] A pesar de la respuesta al dantroleno, no hay pruebas de transporte anormal de calcio en músculo estriado; con los efectos antipsicóticos persistentes (como sería los agentes inyectables de larga acción), es posible que sea tolerada la bromocriptina en grandes dosis (10-40 mg/día). Los antiparkinsonianos son ineficaces.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD. La utilización complementaria de los antipsicóticos es beneficiosa en los trastornos obsesivo-compulsivos (OCD; *obsessive-compulsive disorder*) y el trastorno de estrés postraumático (PTSD; *post-traumatic stress disorder*). Las dosis bajas de quetiapina, olanzapina y particularmente risperidona, como complementos, aminoran en grado significativo el nivel global de síntomas en caso de PTSD resistente a SSRI; los pacientes de OCD con respuesta limitada o escasa al régimen corriente de 12 semanas a base de dosis grandes de SSRI también benefician de la risperidona complementaria (dosis media, 2.2 mg) incluso en presencia de trastornos de tic coexistentes. En el caso del trastorno de ansiedad generalizada, los datos de investigaciones doblemente anónimas en que los testigos recibieron placebo demostraron eficacia de la quetiapina, como fármaco único, y de dosis bajas de risperidona como complemento.

TRASTORNO DE LA TOURETTE. La facultad de los antipsicóticos de suprimir tics en personas con el trastorno de la Tourette depende de la disminución de la neurotransmisión de D_2 en ganglios basales. En Estados Unidos la FDA no ha aprobado el uso de risperidona y aripiprazona contra trastornos de tic, pero poseen indicaciones para ser usadas en la esquizofrenia de niños y adolescentes y en el tratamiento del trastorno bipolar (manía aguda), y los fármacos mencionados (también la ziprasidona) han generado datos publicados que refuerzan su utilidad como supresores del tic.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. La enfermedad mencionada se acompaña de alteraciones de los ganglios basales. El bloqueo dopamínico suprime la intensidad de los movimientos coreoatetósicos, pero su uso no está respaldado decididamente ante los riesgos que conlleva el antagonismo dopamínico excesivo, que supera los beneficios apenas suficientes (marginales). La inhibición del transportador de tipo 2 monoamínico vesicular (VMAT2; *vesicular monoamine transporter type 2*), con tetrabenazina, ha sustituido al bloqueo del receptor dopamínico en el tratamiento de la corea (capítulo 22).

AUTISMO. En Estados Unidos la FDA aprobó el uso de risperidona contra la irritabilidad que acompaña al autismo en niños y adolescentes de 5 a 16 años, y su uso es común en casos de problemas conductuales perturbadores en el autismo y otras formas de retraso psíquico. Las dosis iniciales diarias de risperidona son de 0.25 mg para personas que pesan < 20 kg y de 0.5 mg para los demás, con una dosis "tope" de 0.5 mg/día entre quienes pesan < 20 kg y de 1.0 mg/día, para otros más, con límites de 0.5 a 3.0 mg/día.

USO COMO ANTIEMÉTICOS. Casi todos los antipsicóticos protegen de los efectos nauseógenos y emetizantes inducidos por agonistas dopamínicos. Los fármacos u otros estímulos que ocasionan emesis por actividad en el ganglio nudoso o en forma local en el tubo digestivo, no son antagonizados por los antipsicóticos pero a veces son eficaces las piperazinas y las butirofenonas potentes contra la náusea causada por estimulación vestibular (del oído). Las fenotiazinas antieméticas de uso común son antagonistas dopamínicos débiles (como la procloroperazina) sin actividad antipsicótica, pero puede acompañarse de EPS o acatisia.

EFECTOS SECUNDARIOS ANTICIPABLES POR LAS AFINIDADES DEL RECEPTOR DE MONOAMINAS (CUADRO 16-2)

Receptor D_2 dopamínico. Con la excepción del aripiprazol, agonista parcial de D_2, todos los demás antipsicóticos poseen propiedades de antagonismo de D_2, cuya potencia es el elemento que rige la posibilidad de que surjan efectos secundarios extrapiramidales (EPSE; *extrapyramidal side effects*), como acatisia, riesgo de discinesia tardía duradera e hiperprolactinemia. Las manifestaciones de EPSE se describen en el cuadro 16-3 junto con el tratamiento usual. Las reacciones distónicas agudas aparecen en las primeras horas y días de tratamiento y el máximo riesgo se observa en personas jóvenes (incidencia máxima entre los 10 y 19 años); en particular individuos que no habían recibido previamente antipsicóticos, en reacción al decremento repentino en la neurotransmisión nigroestriatal de D_2. Típicamente la distonía abarca músculos de la cabeza y el cuello, y la lengua, y en su forma más grave, surgen crisis oculogíricas y afectación de músculos extraoculares; es un cuadro enormemente amedrentador para el paciente.

Surge parkinsonismo que se asemeja a la forma idiopática del mal, cuando la ocupación de D_2 estriatales rebasa el 78%. En el cuadro clínico se advierte lentificación generalizada y pobreza del movimiento voluntario (bradicinesia), con inmovilidad facial (de máscara) y disminución de los movimientos de los brazos durante la marcha. De manera característica, el síndrome evoluciona poco a poco en el transcurso de días o semanas conforme disminuya el riesgo de distonía aguda. El tratamiento de la distonía aguda y del parkinsonismo inducido por antipsicóticos comprende el empleo de agentes antiparkinsonianos, aunque hay que considerar como estrategia inicial contra el parkinsonismo la disminución de las dosis. Los receptores colinérgicos muscarínicos modulan la liberación de dopamina en el área nigroestriatal, y el bloqueo incrementa la disponibilidad de dicha sustancia en la sinapsis. Aspectos importantes en el empleo de anticolinérgicos comprenden el impacto negativo en funciones intelectuales y memoria, efectos adversos antimuscarínicos periféricos (como retención de orina, xerostomía, ciclopejia y otros), y el riesgo relativo de exacerbación de la discinesia tardía.

La amantadina distribuida originalmente en el mercado como fármaco antiviral contra la influenza A, constituye el fármaco no anticolinérgico más usado contra el parkinsonismo inducido por antipsicóticos. No hay certeza de su mecanismo de acción, pero al parecer comprende el bloqueo de la recaptación dopamínico presináptica, la facilitación de la liberación de dopamina, el agonismo de dopaminas postsinápticas y la modulación del receptor.

La discinesia tardía es una situación en que se intensifica la actividad dopaminérgica nigroestriatal como consecuencia de hipersensibilidad de receptores postsinápticos e incremento en su número por el bloqueo de D_2 postsináptico por largo tiempo y con gran intensidad (y posibles efectos tóxicos directos de los antagonistas de DA de gran potencia). La discinesia tardía se caracteriza por movimientos coreiformes rápidos (similares a tics), involuntarios, indoloros, repetitivos y estereotipados, en la cara, los párpados (parpadeo u espasmo), boca (gesticulación), lengua, extremidades o tronco. Los movimientos discinéticos se pueden suprimir parcialmente con el uso de un antagonista de DA potente, pero tales intervenciones con el paso del tiempo empeoran a veces la gravedad del cuadro. Ocasionalmente ha sido eficaz cambiar los antagonistas D_2 potentes y usar otros agentes más débiles, en particular la clozapina. Si es factible, puede ser beneficioso interrumpir totalmente el consumo del fármaco, pero tal medida no se puede emprender ni plantear a los esquizofrénicos.

La acatisia aparece muy a menudo durante la administración de grandes dosis de antipsicóticos típicos de gran potencia, aunque también puede aparecer con los fármacos atípicos, que incluyen los que tienen afinidades débiles por D_2 (como la quetiapina) y el aripiprazol. A pesar de la relación con el bloqueo de D_2, la acatisia no muestra una respuesta importante a los antiparkinsonianos, de tal manera que hay que recurrir a otras estrategias terapéuticas, que incluyen el uso de benzodiazepinas muy potentes (como el clonazepam), antagonistas-β no selectivos con penetración satisfactoria del SNC (como el propranolol), y también a la disminución de la dosis o cambiar a otro antipsicótico. El hecho de que clonazepam y propranolol posean notable actividad cortical y sean ineficaces en otras formas de EPS, orienta a zonas extraestriatales como punto de origen de los síntomas de acatisia.

El raro síndrome neuroléptico maligno (NMS; *neuroleptic malignant syndrome*) se asemeja a la forma intensísima del parkinsonismo, con manifestaciones como inestabilidad autonómica (hipertermia, y labilidad del pulso, de la tensión arterial y de la frecuencia respiratoria), estupor, incremento de la concentración de creatina cinasa en suero y a veces mioglobinemia con posible nefrotoxicidad. La prevalencia de tal reacción es mayor si se usan dosis relativamente grandes de fármacos potentes, en particular cuando se administran por vía parenteral.

La hiperprolactinemia es consecuencia del bloqueo de las acciones hipofisarias de neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares que transportan DA a la adenohipófisis. Los receptores D_2 en células lactotrópicas en la adenohipófisis median la acción tónica de DA inhibidora de prolactina. Han sido excelentes las correlaciones entre la potencia en D_2 de los antipsicóticos y los incrementos de la prolactina. Con la excepción de la risperidona y la paliperidona, los antipsicóticos atípicos presentan efectos limitados (asenapina, iloperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona) o casi nulos (clozapina, aripiprazol) en la secreción de prolactina.

Receptores H_1. El antagonismo central de los receptores H_1 se acompaña de dos grandes efectos secundarios: sedación y aumento de peso por estimulación del apetito. Entre los ejemplos de antipsicóticos sedantes están fármacos típicos de poca potencia como la cloropromazina y la tioridazina y los fármacos atípicos clozapina y quetiapina. El efecto sedante es fácilmente previsible, por sus afinidades importantes con el receptor H_1 (cuadro 16-2). Surgirá moderada tolerancia a las propiedades sedantes.

Receptores M_1. El antagonismo muscarínico es la causa de los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos de los fármacos. Casi todos los antipsicóticos atípicos no tienen afinidad muscarínica ni efectos anticolinérgicos apreciables, en tanto que la clozapina y las fenotiazinas de poca potencia presentan efectos adversos anticolinérgicos significativos (cuadro 16-2). La quetiapina posee afinidad muscarínica pequeña, pero su metabolito activo norquetiapina posiblemente sea el que origina las molestias anticolinérgicas. La clozapina se vincula particularmente con estreñimiento significativo. Se necesita a veces para impedir la obstrucción intestinal grave por estreñimiento no detectado, el uso sistemático de reblandecedores de heces. Es importante no usar en ancianos, en particular los que tienen demencia senil o delirio, fármacos con intensas propiedades anticolinérgicas.

Receptores α_1. El antagonista adrenérgico α_1 conlleva el riesgo de hipotensión ortostática y puede ser particularmente problemática en ancianos con deficiencia del tono vasomotor. Los agentes típicos de poca potencia, en comparación con los de alta potencia, presentan afinidades significativamente mayores por receptores α_1 y un mayor peligro de reacciones ortostáticas. La risperidona posee K_i que denota mayor afinidad adrenérgica α_1, que cloropromazina, tioridazina, clozapina y quetiapina, pero en la práctica clínica con la risperidona se utilizan 0.01-0.005 veces las dosis de tales fármacos, y por ello origina una incidencia relativamente menor de reacciones ortostáticas en sujetos no ancianos. En el caso de sujetos tratados con clozapina son escasas las demás opciones con antipsicóticos y por ello a veces se usa a manera de prueba la fludrocortisona, mineralocorticoide potente en dosis de 0.1 mg/día como expansor volumétrico.

EFECTOS SECUNDARIOS NO ANTICIPABLES CON LAS AFINIDADES DE RECEPTORES MONOAMÍNICOS

EFECTOS METABÓLICOS SECUNDARIOS. Los efectos en cuestión se han tornado un campo de enorme interés durante la administración a largo plazo de antipsicóticos, y ello ha correspondido a la preocupación global de la elevada prevalencia de cuadros prediabéticos y DM tipo 2, y una mortalidad del doble, de origen cardiovascular en esquizofrénicos. Además del incremento ponderal, los dos efectos secundarios metabóli-

cos predominantes con el uso de antipsicóticos son dislipidemia, predominantemente incremento de la concentración de triglicéridos séricos, y deficiencias en el control glucémico.

Se sabía que las fenotiazinas de baja potencia aumentaban las cifras de triglicéridos séricos, pero tal efecto no se observó con los productos de gran potencia. Conforme se utilizaron más ampliamente los antipsicóticos atípicos se observaron incrementos significativos en los niveles de triglicéridos con el sujeto en ayunas durante la exposición a clozapina y olanzapina, y en menor magnitud con la quetiapina. Son frecuentes los incrementos promedio durante la administración de 50 a 100 mg/100 ml por largo tiempo, y en algunos pacientes los niveles de triglicéridos séricos rebasaron los 7 000 mg/100 ml. Los efectos en el colesterol total y sus fracciones son mucho menores, pero presentan vínculos esperados en relación con fármacos de mayor riesgo: clozapina, olanzapina y quetiapina. La risperidona y la paliperidona ejercen menores efectos en los lípidos séricos, en tanto que, al parecer, no tienen efecto alguno asenapina, iloperidona, aripiprazol y ziprasidona. El incremento ponderal, en términos generales, puede inducir cambios nocivos en los lípidos, pero hay pruebas de gran peso que indican que la hipertrigliceridemia inducida por antipsicóticos es una reacción adversa independiente del peso que surge temporalmente en término de semanas de haber comenzado el uso del fármaco nocivo y que, en forma similar, muestra resolución en término de seis semanas de haber interrumpido su uso.

En sujetos no expuestos a los antipsicóticos el incremento de los triglicéridos en ayunas constituye una consecuencia directa de la resistencia a insulina, porque esta última hormona inhibe normalmente las lipasas insulinodependientes en los lipocitos. Por lo anterior, los niveles mayores de triglicéridos con sujeto en ayunas se transformaron en un marcador sensible de la resistencia a insulina, y ello permitió plantear la hipótesis de que los incrementos de triglicéridos que aparecen durante la administración de antipsicóticos son consecuencia de perturbaciones de la homeostasia de glucosa/insulina. El análisis de la base de datos de programa Med/Watch de FDA señaló que era grande la reversibilidad una vez que se interrumpía el uso del fármaco (cerca de 78%) en el caso de diabetes y cetoacidosis por olanzapina y clozapina, lo cual confirmó el planteamiento de un efecto medicamentoso. Las cifras similares en cuanto a risperidona y quetiapina fueron significativamente menores. Se desconoce el mecanismo por el cual los antipsicóticos perturban la homeostasia de glucosa/insulina.

Los antipsicóticos incrementan el riesgo de metabolicopatías en sujetos con esquizofrenia, y el propio medicamento al parecer constituye el principal factor de riesgo modificable. Como consecuencia, en Estados Unidos las instrucciones del fabricante incluyen, en el caso de todos los antipsicóticos atípicos, el señalamiento de hiperglucemia, aunque esencialmente no hay pruebas de que la causen asenaprina, iloperidona, aripiprazol y ziprasidona. Los clínicos deben obtener datos metabólicos iniciales que incluyan la glucemia en ayunas, el conjunto de estudios de lípidos y también medir la circunferencia abdominal, ante el vínculo sabido entre la obesidad central y el riesgo futuro de diabetes de tipo 2. Dentro de los expedientes psiquiátricos se incorporan datos de vigilancia constante de los parámetros metabólicos y de métodos de salud mental comunitaria para asegurar que todos los pacientes sean sometidos a algún nivel de vigilancia metabólica seriada.

EFECTOS SECUNDARIOS EN CORAZÓN. Con el uso de antipsicóticos surge la preocupación de que aparezcan arritmias ventriculares y muerte cardiaca súbita (SCD; *sudden cardiac death*).

Muchos de los antiguos antipsicóticos (como la tioridazina) inhiben los canales de K^+ del corazón y todos los antipsicóticos distribuidos en el comercio de Estados Unidos llevan una recomendación del fabricante en cuanto a la prolongación de QT. Existen recomendaciones especiales en cuanto a tioridazina, mesoridazina, pimozida, droperidol por vía IM y haloperidol por vía IV (pero no en las presentaciones ingerible ni IM) ante casos publicados de taquicardia ventricular polimorfa (torsade de pointes) y ulteriormente arritmias ventriculares mortales. Se piensa que los nuevos agentes atípicos ejercen efectos menores en la electrofisiología del corazón, en comparación con los típicos, pero en un estudio retrospectivo reciente se observó un mayor riesgo que dependía de la dosis respecto a SCD en usuarios de antipsicóticos nuevos y antiguos por igual, en comparación con personas que no usaron tales fármacos, con un riesgo relativo de dos puntos.

Otros efectos secundarios. El riesgo de convulsiones constituye un efecto secundario poco común de los antipsicóticos. En Estados Unidos, el envase lleva recomendaciones del fabricante que señala el riesgo de tal problema en el caso de todos los antipsicóticos, con incidencias publicadas mucho menores de 1%. Entre los antipsicóticos más nuevos de uso común sólo la clozapina conlleva un riesgo de convulsiones que dependen de la dosis, y su incidencia es de 3 a 5% al año. Los individuos con trastorno convulsivo que comienzan a recibir antipsicóticos deben ser sometidos a profilaxia adecuada y en ellos se prestará consideración a no usar carbamazepina ni difenilhidantoinato, por su capacidad de inducir la actividad de CYP y P-glucoproteína. La carbamazepina también está contraindicada durante el tratamiento con clozapina, por sus efectos en médula ósea y en particular leucopenia. Pueden ser útiles la redistribución y el mayor espaciamiento de dosis para llevar al mínimo los niveles máximos de clozapina en suero, pero al final, los pacientes necesitarán fármacos anticonvulsivos. A menudo se utilizan derivados de ácido valproico (como divalproex sódico), pero complicarán el aumento de peso que ocasiona la clozapina.

Además de la inducción de convulsiones la clozapina posee muy diversos efectos secundarios poco comunes y de ellos el más preocupante es la agranulocitosis. La introducción de dicho fármaco en clínica en Estados Unidos se

basó en su eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento pero se incluyó una advertencia obligatoria de la FDA, de medir en forma seriada el número de células sanguíneas, recomendación que no ha sido cumplida en los registros creados por la industria farmacéutica. En la actualidad se cuenta con varias formas genéricas de clozapina; además de la presentación registrada CLOZARIL, los clínicos deben verificar con cada fabricante el antecedente de exposición previa. El riesgo mayor surge con algunos tipos de HLA y la senectud.

La tioridazina, a pesar de que rara vez se usa por el riesgo de que prolongue QT, también se vincula con la aparición de retinopatía pigmentada, con dosis diarias ≥ 800 mg/día. Las fenotiazinas de baja potencia se vinculan con la aparición de fotosensibilidad, y el folleto de empleo debe incluir recomendaciones en cuanto a la exposición a la luz solar. Dichos fármacos también se vinculan con la aparición de un cuadro colestático, en el caso de estudios de laboratorio (como incremento de la fosfatasa alcalina) y en contadas ocasiones aumentos de las concentraciones de transaminasas hepáticas.

Mayor mortalidad en personas con demencia. El folleto de uso de todos los antipsicóticos incluye señalamientos sobre mortalidad cuando se usan en individuos con demencia. La mortalidad depende de insuficiencia cardiaca, muerte súbita o neumonía. La sobredosis con los antipsicóticos típicos es un aspecto de preocupación particular en el caso de fármacos de *baja potencia* (como la cloropromazina) por el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa (torsade de pointes), sedación, efectos anticolinérgicos y reacciones ortostáticas. Los individuos que reciben dosis excesivas de antipsicóticos típicos de *gran potencia* (como haloperidol) y benzamidas sustituidas están expuestos a un mayor riesgo de EPS, por la gran afinidad por D_2, pero también hay que observarlos en busca de cambios ECG.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los antipsicóticos no son inhibidores significativos de las enzimas CYP, con algunas excepciones notables (la clorpromazina, la perfenazina y la tioridazina inhiben CYP2D6). Las semividas plasmáticas de varios de los agentes mencionados son alteradas por inducción o inhibición de CYP hepáticos y por polimorfismos genéticos que alteran las actividades específicas de CYP (cuadro 7-3; consúltese también el cuadro 16-3 en el texto original de la duodécima edición). Pueden generar problemas especiales en individuos que reciben clozapina el tabaquismo, que incrementa la actividad de CYP1A2 y los cambios en el estado tabáquico, porque alterarán 50% o más los niveles séricos de dichas enzimas.

USO EN POBLACIONES PEDIÁTRICAS. La risperidona y el aripiprazol están indicados para utilizar en el trastorno bipolar de niños y adolescentes (manía aguda), en pacientes de 10 a 17 años y en la esquizofrenia de ese grupo de edad (13 a 17 años). Los dos fármacos han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos para tratar la irritabilidad propia del autismo en niños y adolescentes de cinco a 16 años. Los pacientes que no han recibido antipsicóticos y los sujetos de menor edad son más susceptibles a mostrar EPS e incremento ponderal. El riesgo de EPS se lleva al mínimo con el empleo de la dosis eficaz mínima.

USO EN POBLACIONES GERIÁTRICAS. Problemas importantes en la población geriátrica son la mayor sensibilidad a mostrar EPS, cambios ortostáticos, sedación y efectos anticolinérgicos, factores que suelen influir definitivamente en la selección de los antipsicóticos. También son importantes las interacciones medicamentosas porque los ancianos que reciben múltiples fármacos en forma simultánea pueden tener muchísimas oportunidades de presentar interacciones. Los ancianos tienen un mayor riesgo de mostrar discinesia tardía y parkinsonismo. También en ellos, si tienen demencia senil, hay un mayor riesgo de trastornos cerebrovasculares y mortalidad de todas las causas. En comparación con personas de menor edad, en los ancianos es menor el aumento de peso inducido por antipsicóticos.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. El folleto de distribución de los antipsicóticos incluye recomendaciones para considerarlos como fármacos de clase B o C en el embarazo. Los datos de humanos no señalan características de toxicidad ni cifras mayores y constantes de malformaciones. A menudo se cita al haloperidol como agente con los mejores registros de inocuidad, basado en decenios de notificaciones acumuladas de exposición a humanos. Los antipsicóticos están diseñados para cruzar la barrera hematoencefálica y todos tienen índices altos de paso por la placenta. *El empleo durante la lactancia genera un grupo separado de hechos preocupantes, por el bajo nivel de la actividad catabólica del hígado en el lactante en los primeros dos meses después del parto. Un riesgo significativo de toxicidad por antipsicóticos es la incapacidad del recién nacido para metabolizar de manera adecuada los xenobióticos.*

TRATAMIENTO DE MANÍAS

Las manías constituyen un periodo de exaltación, efusividad o irritabilidad del estado de ánimo, con síntomas coexistentes de mayor energía y actividad orientada a metas y una menor necesidad de sueño. La manía representa un polo de lo que se denominaba enfermedad maniacodepresiva, pero en la actualidad se le conoce como trastorno bipolar. Puede ser inducida por fármacos (como agonistas de dopamina, antidepresivos, estimulantes) o estupefacientes, en particular cocaína y anfetaminas, aunque la aparición de periodos de manía inducida por estos últimos no debe tomarse como elemento único para hacer el diagnóstico de trastorno bipolar.

La manía se diferencia de su forma menos grave, la hipomanía, porque esta última por definición no origina deficiencia funcional ni obliga a hospitalización y no se acompaña de síntomas psicóticos. Las personas que presentan periodos de hipomanía y depresión profunda tienen un trastorno bipolar II; los que presentan manía en cualquier momento, trastorno bipolar I y los que tiene hipomanía, pero formas menos graves de depresión, tienen ciclotimia. La prevalencia del trastorno bipolar I se acerca al 1% de la población y la de todas las formas de trastorno bipolar, es de 3 a 5%. Los estudios genéticos del trastorno bipolar han detectado algunos puntos de interés que se vinculan con el riesgo de la enfermedad y anticipan la respuesta al tratamiento, pero los datos no están en la fase de aplicación en humanos.

No se cuenta con fármaco alguno proyectado para tratar el espectro completo de trastornos bipolares. Muchas clases de productos han demostrado eficacia en casos de manía aguda, entre ellos el litio, los antipsicóticos y algunos anticonvulsivos, pero ningún fármaco tiene mayor eficacia que el litio para evitar futuras fases maniacas y depresivas del trastorno bipolar, y ningún otro ha demostrado, en comparación con el litio, la disminución en los intentos de suicidio en sujetos bipolares.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE MEDICAMENTOS CONTRA LA MANÍA

ANTIPSICÓTICOS. En los comienzos de este capítulo señalamos las características clínicas y farmacológicas de los antipsicóticos.

ANTICONVULSIVOS. En el capítulo 21 se expondrán los datos sobre farmacología y bioquímica de los anticonvulsivos, además de datos importantes contra la manía aguda (compuesto de ácido valproico, carbamazepina) y la fase de mantenimiento del trastorno bipolar (lamotrigina). Los compuestos mencionados son de diversas clases químicas, pero comparten la propiedad común del bloqueo funcional de los canales del sodio activados por voltaje, aunque en sitios diferentes de unión. Los anticonvulsivos comentados tienen diversas afinidades por los canales de calcio que dependen de voltaje y difieren en su capacidad de facilitar la neurotransmisión GABA-érgica (valproato) o inhibir la glutamatérgica (lamotrigina).

LITIO. Las sales de litio, catión monovalente (Li^+), comparten algunas características con las de sodio y potasio. En tejidos animales se detectan normalmente vestigios del ion, pero no tiene una función fisiológica identificada. En Estados Unidos se utilizan como tratamiento el carbonato y el citrato de litio.

Hipótesis sobre el mecanismo de acción del litio y relación con anticonvulsivos. El tejido encefálico de animales, el Li^+ en concentraciones de 1-10 meq/L inhibe la liberación provocada por despolarización y que depende de calcio, de norepinefrina y dopamina, pero no de 5HT desde las terminaciones nerviosas. El litio incluso puede intensificar de manera transitoria la liberación de 5HT. El ion modifica algunas respuestas hormonales mediadas por la adenilato ciclasa o por PLC en otros tejidos, que incluyen las acciones de la vasopresina y la hormona estimulante de tiroides en los tejidos periféricos "efectores". El litio inhibe los efectos de agentes de bloqueo de receptores que ocasionan hipersensibilidad en tales sistemas. En parte, las acciones de dicho ion pueden reflejar su capacidad de interferir en la actividad de proteínas G estimulantes e inhibidoras (G_s y G_i) al conservarlas en sus estados triméricos $\alpha\beta\gamma$ inactivos.

La eficacia del tratamiento de litio puede comprender la inhibición de la inositol monofosfatasa de la vía del fosfatidil inositol (figura 16-1) y con ello disminuir las concentraciones del inositol cerebral (capítulo 3). Nuevos datos en apoyo de la participación del inositol y su envío de señales en la manía, provienen del hecho de que el valproato y sus derivados disminuyen las concentraciones intracelulares de inositol. El tratamiento con litio también permite la disminución congruente del funcionamiento de proteínas-cinasas en el tejido encefálico, que incluye PKC y en particular sus isoformas α y β. El efecto anterior también es compartido con el ácido valproico (particularmente en el caso de PKC), pero no con la carbamazepina. La influencia del litio o del valproato en la actividad de PKC en forma secundaria puede alterar la liberación de los neurotransmisores amínicos y hormonas y también la actividad de la tirosina hidroxilasa. El mecanismo propuesto de inhibición de PKC ha constituido la base de las investigaciones terapéuticas del tamoxifeno, un modulador selectivo de receptor de estrógeno, que también muestra actividad central potente como inhibidor de PKC. En individuos con manía bipolar I aguda, el tamoxifeno ha generado datos de eficacia como complemento terapéutico.

La administración de litio y valproato inhibe la actividad de la glucógeno sintasa cinasa-3β (GSK-3β; *glycogen synthase kinase*-3β), y la inhibición de esta enzima incrementa los niveles de β-catenina en hipocampo, función que, según se dice, interviene en la estabilización del estado de ánimo. La misma enzima regula el crecimiento axónico inducido por estabilizadores del ánimo y la remodelación sináptica y modula la respuesta del factor neurotrópico derivado del encéfalo. El litio y el valproato disminuyen el recambio o reposición del ácido araquidónico en los fosfolípidos de la membrana encefálica, y el litio también aminora la expresión génica de PLA_2 y también los niveles de COX-2.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN. El litio se absorbe de manera fácil y casi completa en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dos a cuatro horas después de ingerir una

dosis. Los preparados de liberación lenta del carbonato de litio llevan al mínimo los "picos" tempranos en las concentraciones plasmáticas y pueden disminuir las reacciones adversas y gastrointestinales locales, pero los niveles mínimos de mayor cuantía pueden agravar el riesgo de diabetes insípida nefrógena. En la fase inicial el litio se distribuye en el líquido extracelular y poco a poco se acumula en diversos tejidos. El gradiente de concentración a uno y otro lado de las membranas plasmáticas es mucho menor que el que corresponde a sodio y potasio. El volumen final de distribución (0.7 a 0.9 L/kg) se acerca al del agua corporal total. El paso por la barrera hematoencefálica es lento, y en equilibrio dinámico, la concentración de litio en el líquido cefalorraquídeo y en tejido encefálico es 40 a 50% de la concentración presente en el plasma.

Cerca de 95% de una sola dosis de litio es eliminado en la orina; 33 a 66% de una dosis única se excretan durante las primeras 6 a 12 h, seguida de excreción lenta en los 10 a 14 días siguientes. La semivida de eliminación es de 20 a 24 h, en promedio. El estado de equilibrio dinámico se logra después de cerca de cinco semividas. La saturación con sodio intensifica en grado pequeño la excreción de litio, pero la depleción de sodio induce un grado clínicamente importante de retención de dicho ión. El litio es totalmente filtrado y 80% del mismo se reabsorbe en los túbulos proximales. La sudación profusa origina la secreción preferente de litio, en comparación con sodio; sin embargo, la repleción de la sudación excesiva por medio de agua libre pura sin electrólitos originará hiponatremia e inducirá la retención de litio. Los diuréticos tiazídicos agotarán el sodio y disminuirán la eliminación de litio que puede culminar en niveles tóxicos de este ión. El triamtereno, la espironolactona y la amilorida, diuréticos que ahorran potasio, ejercen efectos de poca monta en la excreción de litio. Menos de 1% del litio ingerido es expulsado del cuerpo humano en las heces; 4 a 5% son secretados en el sudor. El litio es secretado en la saliva en concentraciones que son dos veces mayores que las del plasma, en tanto que su concentración en las lágrimas es casi igual a la del plasma. El ion es secretado en la leche materna, pero los niveles séricos en lactantes amamantados son cercanos a 20% de los niveles presentes en la madre y no se vinculan con efectos conductuales notables.

VIGILANCIA DE CONCENTRACIONES SÉRICAS Y DOSIS. Ante el bajo índice terapéutico del litio es de máxima importancia la cuantificación periódica de sus concentraciones séricas.

Las concentraciones que han sido consideradas como eficaces y aceptablemente seguras se sitúan entre 0.6 y 1.5 meq/litro. Se prefieren límites de 1.0-1.5 meq/litro para tratar a los pacientes con manía aguda o hipomanía. Se consideran adecuados y son más innocuos en la profilaxia a largo plazo valores un poco menores (0.6 a 1.0 meq/L). Las concentraciones séricas de litio siguen una relación clara dosis/efecto, entre 0.4 y 1.0 meq/L, pero con un incremento correspondiente que depende de la dosis en la frecuencia de poliuria y temblor como manifestaciones de efectos adversos. A pesar de todo, los enfermos que conservan niveles mínimos de 0.8-1.0 meq/L presentan un menor riesgo de recidiva en comparación con los que son mantenidos con concentraciones séricas menores.

USOS TERAPÉUTICOS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO BIPOLAR. En circunstancias óptimas el tratamiento con litio se realiza en personas con funciones cardiaca y renal normales. El litio es el único estabilizador del ánimo cuyo uso ha generado disminución en los datos de frecuencia de suicidio en pacientes bipolares y con él se han obtenido abundantes datos de eficacia y de mejoría en sujetos deprimidos bipolares que no han reaccionado adecuadamente a los antidepresivos.

FARMACOTERAPIA DE LAS MANÍAS. En tanto que el litio, el valproato y la carbamazepina son eficaces en casos de manía aguda, en la práctica clínica por lo regular se les combina con antipsicóticos atípicos, porque su comienzo de acción es retardado. Los tres fármacos mencionados son eficaces únicamente si se administran diariamente de modo que se conserven concentraciones séricas adecuadas, y se necesita vigilancia de tales niveles. Las formas IM de olanzapina, ziprasidona y aripiprazol como dosis únicas pueden utilizarse para control rápido de la psicosis y la agitación. Las benzodiazepinas se utilizan frecuentemente como complementos contra la agitación y para inducir sueño.

Para acortar el lapso que media hasta la obtención del estado dinámico estable se puede utilizar una dosis inicial de 600 mg de litio. Los individuos con manía aguda pueden necesitar cantidades mayores para obtener concentraciones séricas terapéuticas y a veces se necesita disminuir las dosis una vez que se logra la eutimia.

El anticonvulsivo valproato sódico permite obtener efectos antimaniacos más rápidamente que el litio, y sus beneficios terapéuticos se manifiestan en término de tres a cinco días. La presentación más usada de dicho fármaco es el divalproex sódico, que se prefiere en vez del ácido valproico porque ocasiona una menor incidencia de efectos secundarios en tubo digestivo, y de otro tipo. La dosis inicial de divalproex es de 25 mg/kg de peso una vez al día y se ajusta de modo de obtener la concentración sérica buscada. Con las concentraciones séricas de 90 a 120 µg/ml se obtiene la mejor respuesta en los estudios clínicos. Con las presentaciones de liberación inmediata de ácido valproico y divalproex sódico, se utilizaron niveles mínimos a las 12 h para orientar en el tratamiento. Al usar la forma de

liberación extendida del divalproex los pacientes reaccionan mejor cuando los niveles mínimos a las 24 h están dentro de límites terapéuticos altos.

La carbamazepina es eficaz contra las manías agudas. Las presentaciones de liberación inmediata de tal fármaco no pueden utilizarse como dosis inicial o ajustada rápidamente en un lapso de 24 h porque aparecen efectos neurológicos adversos como mareos o ataxia. La forma de liberación extendida es tolerada mejor y es eficaz como producto único si se usa una sola vez al día. Los índices de respuesta con la carbamazepina son menores que los obtenidos con compuestos de valproato o litio; sin embargo, algunos pacientes reaccionan a la carbamazepina después que fueron ineficaces el litio y el valproato. Las dosis iniciales son de 400 mg/día, y la dosis mayor se administra a la hora de acostarse, por las propiedades sedantes de dicha diazepina. El ajuste de dosis se hace con incrementos de 200 mg cada 24 a 48 h con base en la respuesta clínica y los niveles mínimos séricos. Dado el mayor peligro de que surja síndrome de Stevens-Johnson en asiáticos, conviene hacer pruebas para conocer el HLA antes de comenzar el tratamiento en las poblaciones expuestas al riesgo.

MEDIDAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL TRASTORNO BIPOLAR. El aripiprazol y la olanzapina son eficaces como fármacos únicos para prevenir las manías, pero es preferible no usar la segunda, por sus efectos metabólicos, si bien el primero no genera beneficio alguno para evitar las recidivas de la depresión. También se ha aprobado el uso de risperidona LAI para el tratamiento de la fase de sostén del trastorno bipolar, como complemento de litio o valproato o como producto único. La clozapina puede ser beneficiosa en sujetos con manías resistentes, como complemento y como producto único.

El trastorno bipolar es una enfermedad de por vida, con cifras grandes de recidiva. Cabe considerar la posibilidad de interrumpir el uso de estabilizadores del ánimo en pacientes que han mostrado solamente un episodio maniaco permanente y que han llegado a la eutimia por lapsos duraderos. La interrupción de las medidas de sostén con litio en individuos con la forma bipolar I conlleva un gran riesgo de recidiva temprana y de comportamiento suicida en un lapso de meses; el riesgo puede ser moderado por la eliminación lenta y gradual del litio, en tanto que será mejor no interrumpir su uso a muy breve plazo, salvo que sea un recurso imperioso proveniente de situaciones de emergencia médica.

OTROS USOS DEL LITIO. Se ha demostrado que el litio es eficaz como complemento en la depresión mayor resistente a tratamiento. Algunos datos clínicos también apoyan su uso como fármaco único contra la depresión unipolar. Información de metaanálisis indica que los beneficios del litio como fármaco para disminuir la frecuencia de suicidio incluyen a pacientes con trastornos unipolares de ánimo. Los niveles de sostén de dicho ion de 0.6 a 1.0 meq/L se utilizan como preventivo en casos bipolares, pero se recomiendan límites menores (0.4 a 0.8 meq/L) para intensificación del efecto antidepresivo.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS. En párrafos anteriores expusimos lo referente a interacciones entre el litio y los diuréticos (en particular las tiazidas espironolactona y amilorida), inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antiinflamatorios no esteroides. La amilorida se ha utilizado inocuamente para revertir el síndrome de diabetes insípida nefrógena que surge con la administración de litio, pero se necesita la medición seriada y cuidadosa de sus niveles en suero y disminución de la dosis de dicho ión para evitar que surjan efectos tóxicos.

EFECTOS SECUNDARIOS

Efectos en el SNC. El efecto más común del litio en dosis terapéuticas en el SNC es un fino temblor postural de las manos. La intensidad y el riesgo de que surja tal manifestación dependen de las dosis y su incidencia varía de 15 a 70%. Además de no consumir cafeína y otros agentes que incrementan la amplitud del temblor, entre las opciones terapéuticas están la disminución de las dosis (sin olvidar que aumenta el riesgo de recidivas cuando las concentraciones séricas de litio son menores) o antagonismo adrenérgico β. La administración de valproato conlleva un problema similar y la estrategia para combatir el temblor inducido por dicho fármaco es idéntica. Con concentraciones séricas máximas (y de SNC), algunas personas pueden señalar incoordinación, ataxia o balbuceo, que se evitan al administrar el litio a la hora de acostarse. El ion mencionado origina sistemáticamente cambios EEG que se caracterizan por lentificación difusa, ensanchamiento del espectro de frecuencia y potenciación con desorganización del ritmo de fondo. Se han señalado convulsiones en personas no epilépticas, con concentraciones plasmáticas de litio dentro de límites terapéuticos. La administración de dicho ión se ha vinculado con un mayor riesgo de confusión después del tratamiento electroconvulsivo y por lo común la dosis se disminuye poco a poco antes de que se emprenda un ciclo de dicha forma de tratamiento.

La administración de litio (y el valproato) origina aumento de peso notable, problema que es agravado por el empleo coexistente de antipsicóticos.

Efectos renales. Durante el tratamiento con litio disminuye la capacidad de los riñones para concentrar orina, y cerca de 60% de las personas expuestas a dicho ion presentan alguna forma de poliuria y polidipsia compensadora. No hay certeza en cuanto al mecanismo de la poliuria, pero el resultado es una menor estimulación de la reabsorción de agua por parte de la vasopresina en riñones y el cuadro clínico de diabetes insípida nefrógena. Con el empleo a largo plazo de litio es frecuente que los volúmenes medios de orina sean de 3 L/24 h, pero la interrupción del uso de ion o el cambio

a una sola dosis diaria puede revertir el efecto en la capacidad de concentración de los riñones, en individuos que tienen menos de cinco años de estar expuestos al litio. Es importante vigilar la función renal y para ello medir dos veces al año las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y creatinina, calcular la filtración glomerular anticipada, por medio de fórmulas estándar, y medir anualmente el volumen de orina de 24 horas.

Efectos en tiroides y sistema endocrino. Un corto número de individuos que reciben litio terminan por mostrar un agrandamiento benigno, difuso, no doloroso de la tiroides que sugiere deterioro de la función de dicha glándula, aunque muchos de ellos tienen una función tiroidea normal. En una fracción de los pacientes se advierten efectos cuantificables del litio en los índices tiroideos: 7 a 10% muestran hipotiroidismo manifiesto y 23% enfermedad subclínica, y en caso de las mujeres el riesgo es tres a nueve veces mayor. Durante todo el tiempo de administración del litio se recomienda la medición constante y seriada de hormona estimulante de la tiroides (TSH; *thyroid-stimulating hormone*) y de T_4 libre.

Efectos en ECG. El uso duradero del litio ocasiona el aplanamiento benigno y reversible de la onda T en cerca de 20% de los pacientes, y la aparición de las ondas U, efectos no relacionados con la depleción de sodio o potasio. Los efectos inducidos por el litio en la conducción cardiaca y el automatismo del marcapaso se intensifican durante el empleo de dosis excesivas (sobredosis) y puede culminar en bradicardia sinusal, bloqueos auriculoventriculares y posible deterioro cardiovascular. En ancianos cabe considerar la vigilancia sistemática a base de ECG, en particular entre quienes tienen el antecedente de arritmias o cardiopatía coronaria.

Efectos en la piel. Con la administración de litio se observan a veces reacciones alérgicas como dermatitis, foliculitis y vasculitis. El empeoramiento del acné vulgar, la psoriasis y otros cuadros dermatológicos por lo regular se tratan con medidas tópicas, pero en algunos casos se logra mejoría sólo cuando se interrumpe el uso de litio. Algunos sujetos que reciben dicho ion (y valproato) pueden presentar alopecia.

EMBARAZO Y LACTANCIA. Se considera al litio dentro de la categoría D de riesgo, y su uso en los comienzos del embarazo puede acompañarse de incremento en la incidencia de anormalidades cardiovasculares en el recién nacido, en particular la malformación de Ebstein. El ácido valproico y la carbamazepina, anticonvulsivos, también están dentro de la categoría de riesgo D en el embarazo, pero ambos agentes ocasionan defectos irreversibles del tubo neural. Entre los tratamientos que pueden ser más seguros contra la manía aguda están los antipsicóticos o el tratamiento electroconvulsivo.

En el embarazo la poliuria de la gestante puede ser exacerbada por el litio. El empleo constante de dicho ion, junto con fármacos con los que se pierde sodio o si la alimentación es hiposódica durante el embarazo, contribuyen a veces a la intoxicación de la madre y el recién nacido por litio. El ion cruza libremente la placenta y puede surgir toxicidad por él en el feto o el recién nacido, si las concentraciones en la sangre de la gestante están dentro de límites terapéuticos. La exposición del feto al litio se acompaña de bocio del recién nacido, depresión del SNC, hipotonía (síndrome del "recién nacido hipotónico") y soplos cardiacos. Muchos expertos recomiendan interrumpir la administración del litio 24 a 48 h antes del parto.

Otros efectos. Durante el empleo del litio por largo tiempo se produce un incremento benigno y sostenido en el número de polimorfonucleares circulantes (12 000 a 15 000 células/mm^3), el cual es revertido en término de una semana de haber terminado el tratamiento. Algunos pacientes señalan un regusto metálico, de modo que los alimentos se tornan menos apetecibles. Durante el tratamiento con litio puede empeorar la miastenia grave.

TOXICIDAD AGUDA Y SOBREDOSIS. La intoxicación aguda se caracteriza por vómitos, diarrea profusa, temblor "grueso", ataxia, coma y convulsiones. Los síntomas de la toxicidad menos intensa incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sedación y temblor fino. Los efectos más graves afectan el sistema nervioso e incluyen confusión psíquica, hiperreflexia, temblor grueso, disartria, convulsiones y signos de pares craneales y neurológicos focales que evolucionan y culminan en el coma y la muerte. A veces los daños neurológicos de la esfera cognitiva y motora pueden ser irreversibles y entre los más comunes están el temblor cerebeloso persistente. Otros efectos tóxicos son las arritmias cardiacas, la hipotensión y la albuminuria.

EMPLEO EN POBLACIONES PEDIÁTRICAS Y GERIÁTRICAS

Uso en niños. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el litio únicamente para tratar el trastorno bipolar de niños y adolescentes, ≥ 12 años. En fecha reciente dicha administración aprobó el uso de aripiprazol y risperidona contra la manía aguda en niños y adolescentes de 10 a 17 años. Ambos grupos de edad tienen volúmenes mayores de agua corporal y filtración glomerular mayor que los adultos. La semivida más breve resultante del litio exige aumentar la dosis sobre bases equiponderales y a menudo se necesitan múltiples fracciones al día. Al igual que ocurre con los adultos, es importante la medición constante de la función renal y tiroidea. Diversos estudios sugieren que el valproato tiene una eficacia similar a la del litio en las manías en niños o adolescentes. Al igual que ocurre con el litio, pueden resultar problemáticos el aumento de peso y el temblor. Se recomienda la vigilancia constante del número de plaquetas y la práctica de pruebas de función hepática además de medir en el suero los niveles del fármaco.

Uso en ancianos. La mayor parte de los ancianos que reciben litio lo hacen durante muchos años. Las disminuciones propias de la senectud en el agua corporal total y la depuración de creatinina aminoran el margen de seguridad del tratamiento con litio en este grupo de edad. Los efectos tóxicos de dicho ion aparecen más a menudo en ancianos en parte como consecuencia del uso concomitante de diuréticos con acción en asa de Henle e inhibidores de la enzima conversora de angiotensina. Una alternativa razonable en vez de litio son los anticonvulsivos, en particular el divalproex de liberación extendida. Los ancianos que no han recibido fármacos pueden ser más sensibles a los efectos secundarios en el SNC.

FÁRMACOS IMPORTANTES EN ESTA CLASE

PRESENTACIONES. En Estados Unidos casi todas las presentaciones del litio de uso actual son comprimidos o cápsulas de carbonato de litio, con dosis de 150, 300 y 600 mg. También se cuenta con preparados de liberación lenta de la misma sustancia, en dosis de 300 y 450 mg y en la forma de jarabe de citrato de litio (8 meq de litio/5 ml de citrato líquido que equivalen a 300 mg de carbonato de litio). Las formas de liberación lenta conllevan un mayor peligro de causar poliuria y por ello su uso debe circunscribirse a pacientes que presentan efectos adversos del tubo digestivo, causados por la absorción rápida.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

17 capítulo Hipnóticos y sedantes

Los depresores del sistema nervioso central (SNC) que se describen en este capítulo son benzodiacepinas, otros agonistas de receptor de benzodiacepina (los "compuestos Z"), barbitúricos y sedantes-hipnóticos con estructura química diversa. Los fármacos sedantes-hipnóticos deprimen el SNC de una manera que depende de la dosis, produciendo en forma progresiva una gama de respuestas que van desde la sedación leve hasta el coma y la muerte. Un fármaco *sedante* disminuye la actividad, modera la excitación y calma a la persona que lo recibe, en tanto que un fármaco *hipnótico* produce somnolencia y facilita el inicio y el mantenimiento de un estado de sueño que se parece al sueño natural en sus características electroencefalográficas y del cual la persona puede despertar fácilmente.

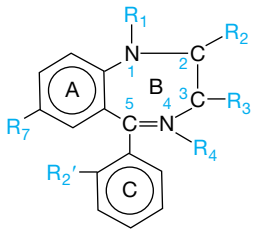
La sedación es un efecto secundario de muchos fármacos que en general no son depresores del SNC (p. ej., antihistamínicos y antipsicóticos). Aunque estos fármacos pueden intensificar los efectos de los depresores del SNC, por lo general producen efectos terapéuticos más específicos a concentraciones mucho más bajas que las que ocasionan depresión considerable del SNC. Los sedantes-hipnóticos benzodiazepínicos se parecen a estos compuestos; aunque en dosis muy altas pueden ocasionar coma, las benzodiacepinas no producen anestesia quirúrgica ni intoxicación mortal cuando no confluyen las acciones de otros fármacos depresores del SNC; una excepción importante es el midazolam, que se ha acompañado de una disminución del volumen corriente y la frecuencia respiratoria. Por otra parte, se dispone de antagonistas específicos de las benzodiacepinas. Esta gama de propiedades de los agonistas de receptor de benzodiacepina los ubica en un grupo diferente a los de otros fármacos sedantes-hipnóticos y les confiere propiedades de tolerabilidad tales que, las benzodiacepinas y los compuestos Z más nuevos, en gran parte han desplazado a otros fármacos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad.

Los fármacos sedantes-hipnóticos que no tienen una acción específica sobre el receptor de benzodiacepina, pertenecen a un grupo de compuestos que deprimen el SNC de una manera dependiente de la dosis y progresivamente producen tranquilidad o somnolencia (sedación), sueño (hipnosis farmacológica), pérdida del conocimiento, estado de coma, anestesia quirúrgica y depresión mortal de la respiración y la regulación cardiovascular. Comparten estas propiedades con un gran número de sustancias químicas, entre ellas los anestésicos generales (capítulo 19) y los alcoholes, especialmente el etanol (capítulo 23).

BENZODIACEPINAS

Todas las benzodiacepinas con aplicaciones clínicas favorecen la unión del neurotransmisor inhibidor ácido γ-aminobutírico (GABA) al receptor $GABA_A$, un conducto del cloruro (Cl^-) de numerosas subunidades controlado por ligando. La unión de GABA induce a la corriente de Cl^- a través de estos conductos (figura 14-16).

Los datos farmacológicos indican una heterogeneidad entre los puntos de fijación y acción de las benzodiacepinas; los conductos del Cl^- constan de diferentes combinaciones de subunidades controladas por GABA, que se expresan en diferentes neuronas. La composición de la subunidad del receptor parece regir la interacción de diversos moduladores alostéricos con estos conductos, lo que brinda posibilidades para la investigación de compuestos farmacológicos que muestren combinaciones diferentes de propiedades similares a las benzodiacepinas, que reflejen acciones selectivas sobre uno o más subtipos de receptores $GABA_A$. Se considera que una serie de mecanismos distintos contribuye a los efectos sedantes-hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos de las benzodiacepinas, y que subunidades específicas del receptor $GABA_A$ intervienen en las propiedades farmacológicas propias de las benzodiacepinas. Si bien se describen con detalle sólo las benzodiacepinas que se utilizan principalmente para la hipnosis, en este capítulo se analizan las propiedades generales del grupo y las diferencias importantes entre los compuestos individuales (capítulos 15 y 21).



El término *benzodiacepina* designa la porción de esta estructura que consta de un anillo de benzeno (A) fusionado a un anillo de diazepina de siete miembros (B). Dado que todas las benzodiacepinas importantes contienen un sustituyente 5-arilo (anillo C) y un anillo de 1,4-diazepina, el término ha llegado a significar 5-aril-1,4-benzodiacepinas. Múltiples modificaciones en la estructura de los sistemas de anillo y sustituyentes han generado compuestos con actividades similares, entre ellas flumazenil (Romazicon, en el cual el anillo C es reemplazado con una función ceto en la posición 5 y un metilo se añade en la posición 4), un antagonista del receptor de benzodiacepina. Un gran número de compuestos no benzodiazepínicos compiten con las benzodiacepinas clásicas y el flumazenil por la unión en sitios específicos del SNC (p. ej., β-carbolinas, zolpidem y eszopiclona).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Prácticamente todos los efectos de las benzodiacepinas se deben a sus acciones sobre el SNC. Los efectos más notorios son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Sólo dos efectos de estos fármacos se deben a las acciones periféricas, a saber: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración de dosis terapéuticas de algunas benzodiacepinas, y bloqueo neuromuscular, que se presenta sólo con dosis muy altas.

SNC. Si bien las benzodiacepinas deprimen la actividad en todos los niveles del neuroeje, algunas estructuras resultan afectadas de manera preferente. Las benzodiacepinas no producen los mismos grados de depresión neuronal ocasionados por los barbitúricos y los anestésicos volátiles. Todas las benzodiacepinas tienen características farmacológicas similares. No obstante, los fármacos tienen una selectividad diferente, y por consiguiente, es muy variable la utilidad clínica de las benzodiacepinas individuales.

A medida que aumenta la dosis de benzodiacepina, la sedación avanza a la hipnosis y luego al estupor. La bibliografía clínica a menudo hace referencia a los efectos "anestésicos" y las aplicaciones de determinadas benzodiacepinas, pero los fármacos no producen una verdadera anestesia general, debido a que suele persistir el estado de alerta y no se puede lograr una inmovilidad suficiente para permitir la intervención quirúrgica. No obstante, en dosis "preanestésicas", se presenta amnesia para los sucesos subsiguientes a la administración del fármaco. Pese a separar las acciones ansiolíticas de las benzodiacepinas de sus efectos sedantes-hipnóticos, es problemático distinguir entre estas propiedades. La medición de la ansiedad y la sedación es difícil en el ser humano y es dudosa la validez de modelos animales de ansiedad y sedación. La existencia de múltiples receptores a las benzodiacepinas puede explicar en parte la diversidad de las respuestas farmacológicas en diferentes especies.

Tolerancia a las benzodiacepinas. A menudo se citan los estudios sobre tolerancia en animales de laboratorio, para respaldar la noción de que los efectos desinhibidores de las benzodiacepinas son diferentes a sus efectos sedantes-atáxicos. Aunque la mayoría de los pacientes que ingieren benzodiacepinas en forma crónica refieren que la somnolencia desaparece al cabo de unos días, no suele observarse tolerancia a la alteración de algunas variables de desempeño psicomotor, (p. ej., seguir los objetos con la vista). Aún sigue siendo objeto de debate el desarrollo de tolerancia a los efectos ansiolíticos de las benzodiacepinas. Muchos pacientes se mantienen con una dosis relativamente constante; los incrementos o reducciones de la dosis parecen corresponder a los cambios en los problemas o las tensiones. Por lo contrario, algunos pacientes no reducen su dosis cuando se alivia el estrés o aumentan constantemente la dosis. Tal conducta puede asociarse con la aparición de dependencia al fármaco (capítulo 24).

Algunas benzodiacepinas inducen a la hipotonía muscular sin interferir con la locomoción normal y pueden disminuir la rigidez en pacientes con parálisis cerebral. El clonazepam en dosis no sedantes produce relajación muscular, pero el diazepam y la mayor parte de las demás benzodiacepinas no la producen. Se presenta tolerancia a los efectos relajantes musculares y atáxicos de estos fármacos.

El clonazepam, el nitrazepam y el nordazepam tienen una actividad anticonvulsiva más selectiva que la mayor parte de las demás benzodiacepinas. Las benzodiacepinas también suprimen las convulsiones luminosas en babuinos y las convulsiones por abstinencia de alcohol en seres humanos. Sin embargo, la aparición de tolerancia a los efectos anticonvulsivos ha limitado la utilidad de las benzodiacepinas en el tratamiento de los trastornos convulsivos recidivantes en seres humanos (capítulo 21).

Aunque se han observado los efectos analgésicos de las benzodiacepinas en animales de experimentación, sólo la analgesia transitoria es evidente en el ser humano después de la administración intravenosa. Tales efectos pueden verdaderamente involucrar la producción de amnesia. A diferencia de los barbitúricos, las benzodiacepinas no producen hiperalgesia.

Efectos sobre el electroencefalograma (EEG) y las etapas del sueño. Los efectos de las benzodiacepinas sobre el EEG en estado de vigilia se parecen a los de otros sedantes-hipnóticos. La actividad alfa disminuye, pero aumenta la actividad rápida de bajo voltaje; ocurre tolerancia a estos efectos. Por lo que respecta al sueño, se han observado algunas diferencias en los patrones de los efectos ejercidos por las diversas benzodiacepinas, pero la utilización de la benzodiacepina por lo general imparte una sensación de sueño profundo o refrescante. Las benzodiacepinas disminuyen la latencia del sueño, sobre todo cuando se utilizan por primera vez, y disminuyen el número de interrupciones del

sueño (despertares) y el tiempo transcurrido en la etapa 0 (una etapa de estado de alerta). El tiempo transcurrido en la etapa 1 (somnolencia descendente) por lo general está reducido y hay una disminución notoria del tiempo transcurrido en el sueño de onda lenta (etapas 3 y 4). La mayor parte de las benzodiacepinas aumentan el tiempo transcurrido desde el sueño fusiforme hasta el sueño de la primera descarga de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*); no obstante, por lo general se acorta el tiempo transcurrido en el sueño REM, el número de ciclos de sueño REM suele aumentar, sobre todo en las etapas tardías del sueño. Zolpidem y zaleplon suprimen el sueño REM en menor grado que las benzodiacepinas y por tanto pueden ser superiores a éstas para utilizarse como hipnóticos.

Pese al acortamiento del sueño de etapa 4 y REM, la administración de benzodiacepina por lo general aumenta el tiempo de sueño total, en gran parte incrementando el tiempo transcurrido en la etapa 2 (que es la principal del sueño no REM). El efecto es mayor en individuos con el tiempo de sueño total inicial más breve. Además, a pesar del aumento del número de ciclos de REM, disminuyen el número de cambios a etapas de sueño más ligero (1 y 0) y la cantidad de movimiento del cuerpo. No resultan afectados los picos nocturnos en la secreción de hormona de crecimiento, prolactina y hormona luteinizante. Los efectos sobre las diversas etapas de sueño suelen disminuir al cabo de algunas noches durante la utilización nocturna crónica de benzodiacepinas. Cuando se suspende la utilización de las mismas, el patrón de cambios en las variables del sueño provocados por los fármacos puede experimentar "rebote" y un aumento de la cantidad y densidad del sueño REM puede ser especialmente notable. Si la dosis no ha sido excesiva, los pacientes por lo general advertirán sólo un acortamiento del tiempo de sueño más que una exacerbación del insomnio.

MOLECULAS EN LAS QUE LAS BENZODIACEPINAS EJERCEN SUS EFECTOS EN EL SNC. Las benzodiacepinas actúan sobre los receptores $GABA_A$ al unirse directamente a un punto específico que es diferente del de la unión del GABA (figura 14-6). A diferencia de los barbitúricos, las benzodiacepinas no activan a los receptores $GABA_A$ directamente; más bien, las benzodiacepinas tienen una acción alostérica al modular los efectos del GABA. Las benzodiacepinas y los análogos del GABA se unen a sus lugares respectivos en las membranas del cerebro con una afinidad nanomolar. Las benzodiacepinas modulan la unión del GABA y el GABA altera la unión de benzodiacepina de una manera alostérica.

Las benzodiacepinas y los compuestos relacionados pueden hacer las veces de agonistas, antagonistas o de agonistas inversos en el sitio de unión a la benzodiacepina en los receptores $GABA_A$. Los agonistas en el sitio de unión aumentan la cantidad de corriente de Cl^- generada por la activación del receptor $GABA_A$ y los agonistas inversos la disminuyen. Los agonistas en el lugar de unión de las benzodiacepinas desvían la curva de concentración-respuesta del GABA hacia la izquierda, en tanto que los agonistas inversos desvían la curva a la derecha. Estos dos efectos son bloqueados por los antagonistas en la zona de unión a la benzodiacepina. Cuando no hay un agonista o un agonista inverso para el sitio de unión a la benzodiacepina, un antagonista para este punto de unión no afecta a la función del receptor $GABA_A$. Uno de tales antagonistas, el flumazenil, se utiliza clínicamente para contrarrestar los efectos de dosis altas de benzodiacepinas. Los efectos conductuales y electrofisiológicos de las benzodiacepinas también se pueden reducir o evitar mediante el tratamiento previo con antagonistas en el sitio de unión del GABA (p. ej., bicuculina).

Se considera que cada receptor $GABA_A$ consta de un pentámero de subunidades homólogas. Hasta ahora se han identificado 16 subunidades diferentes que se han clasificado en siete familias de subunidades. Se desconocen las estructuras exactas de las subunidades de los receptores GABA naturales; la mayor parte de los receptores del GABA probablemente son de subunidades α, β y γ que se co-ensamblan con alguna estequiometría incierta. La multiplicidad de subunidades genera heterogeneidad en los receptores $GABA_A$ y es causa, al menos en parte, de la diversidad farmacológica de los efectos de las benzodiacepinas en estudios conductuales, bioquímicos y funcionales. Se está comenzando a comprender cuáles subunidades del receptor $GABA_A$ intervienen en los efectos específicos de las benzodiacepinas *in vivo*, gracias a estudios en animales con supresión génica. Cabe esperar que la atribución de efectos conductuales específicos de las benzodiacepinas a subunidades de receptor individuales ayude a desarrollar nuevos compuestos que muestren menos efectos secundarios indeseables.

Episodios eléctricos mediados por receptor $GABA_A$. Las benzodiacepinas ejercen sus principales acciones incrementando la ganancia de la neurotransmisión inhibidora mediada por los receptores $GABA_A$. La intensificación de las corrientes de Cl^- provocadas por el GABA que originan las benzodiacepinas, se debe principalmente a un incremento de la frecuencia de descargas de apertura del conducto de Cl^- producida por cantidades no muy altas de GABA. A concentraciones terapéuticamente relevantes, las benzodiacepinas potencian la transmisión sináptica inhibidora medida después de la estimulación de las fibras aferentes.

La notable tolerabilidad de las benzodiacepinas posiblemente se relaciona con el hecho de que sus efectos *in vivo* dependen de la liberación presináptica de GABA; en ausencia de GABA, las benzodiacepinas no tienen efecto sobre la función del receptor $GABA_A$. Esto es diferente a los barbitúricos, que también intensifican los efectos del GABA a bajas concentraciones, *pero además*, activan directamente a los receptores de GABA a concentraciones más altas, lo cual puede originar una depresión intensa del SNC.

Los efectos conductuales y sedantes de las benzodiacepinas pueden atribuirse en parte a la potenciación de las vías gabaérgicas, que sirven para regular la descarga de neuronas que contienen monoamina y que promueven la activa-

ción de la conducta y que son mediadoras importantes de los efectos inhibidores del temor y el castigo sobre la conducta. Por último, los efectos inhibidores sobre la hipertonía muscular o la diseminación de la actividad convulsiva pueden racionalizarse por la potenciación de los circuitos gabaérgicos inhibidores en diversos niveles del neuroeje. La magnitud de los efectos producidos por las benzodiacepinas es muy variable y depende de factores tales como los tipos de circuitos inhibidores que están activos, las fuentes y la intensidad de los estímulos excitadores y la manera en la cual se llevan a cabo y se evalúan las manipulaciones experimentales. Por consiguiente, las benzodiacepinas prolongan notablemente el periodo subsiguiente a la activación breve de las vías gabaérgicas recurrentes durante el cual ni los estímulos excitadores espontáneos ni los aplicados pueden desencadenar la descarga neuronal; este efecto es contrarrestado por la bicuculina, antagonista del receptor $GABA_A$ (figura 14-5).

Respiración. Las dosis hipnóticas de las benzodiacepinas no tienen efectos sobre la respiración en individuos normales, pero se debe tener suma cautela al tratar a niños y a personas con alteraciones de la función hepática. En dosis más altas como las que se utilizan para la medicación pre-anestésica o para la endoscopía, las benzodiacepinas deprimen un poco la ventilación alveolar y producen acidosis respiratoria como resultado de una disminución del estímulo hipóxico más que el hipercápnico; estos efectos se acentúan en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipoxia alveolar y puede sobrevenir narcosis por CO_2. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando se administran con opioides. Los pacientes con intoxicación grave por benzodiacepinas sólo necesitan asistencia respiratoria cuando también han ingerido otro fármaco depresor del SNC, el más frecuente es etanol.

En cambio, las dosis hipnóticas de benzodiacepinas pueden agravar los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, al afectar de manera adversa el control de los músculos de las vías respiratorias altas o al disminuir la respuesta de ventilación al CO_2. Este último efecto puede causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con EPOC grave. En los pacientes con apnea obstructiva del sueño (*obstructive sleep apnea* -OSA-), las dosis hipnóticas de benzodiacepinas pueden disminuir el tono muscular en las vías respiratorias altas y acentuar la repercusión del episodio de apnea sobre la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardiaca. Las benzodiacepinas pueden favorecer la aparición de episodios de apnea durante el sueño REM (que se acompaña de disminuciones de la saturación de oxígeno) en pacientes que se restablecen de un infarto de miocardio; sin embargo, no se ha comunicado ninguna repercusión de estos fármacos en la supervivencia de pacientes con enfermedades cardiacas.

Aparato cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de las benzodiacepinas son leves en individuos normales excepto en caso de intoxicación grave. En dosis preanestésicas, todas las benzodiacepinas disminuyen la presión arterial y aumentan la frecuencia cardiaca. Con midazolam, los efectos parecen ser secundarios a una disminución de la resistencia periférica; con diazepam, los efectos son secundarios a una disminución del trabajo del ventrículo izquierdo y el gasto cardiaco. El diazepam aumenta el flujo coronario, probablemente mediante una acción que incrementa las concentraciones intersticiales de adenosina, y la acumulación de este metabolito cardiodepresor puede también explicar los efectos inótropos negativos del fármaco. En dosis altas, el midazolam disminuye considerablemente el flujo sanguíneo cerebral y la asimilación de oxígeno.

Tubo digestivo. Algunos gastroenterólogos consideran que las benzodiacepinas mejoran diversos trastornos del tubo digestivo "relacionados con la ansiedad". El diazepam disminuye notablemente la secreción gástrica nocturna en los seres humanos. Otras clases de fármacos son considerablemente más eficaces en los trastornos acidopépticos (capítulo 45).

ABSORCION, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN. Todas las benzodiacepinas se absorben por completo (el clorazepato es descarboxilado con rapidez en el jugo gástrico para formar *N*-desmetildiazepam [nordazepam], que después se absorbe por completo). Los fármacos activos en el receptor de benzodiacepina pueden dividirse en cuatro categorías con base en su $t_{½}$ de eliminación:

- Benzodiacepinas de acción ultrabreve.
- Compuesto de acción breve ($t_{½}$ < 6 h), tales como triazolam, los no-benzodiazepínicos zolpidem ($t_{½}$ ~ 2 h), y la eszopiclona ($t_{½}$ 5 a 6 h).
- Compuestos de acción intermedia ($t_{½}$ 6 a 24 h), incluidos estazolam y temazepam.
- Compuestos de acción prolongada ($t_{½}$ > 24 h), incluidos flurazepam, diazepam y quazepam.

El flurazepam en sí tiene una semivida breve $t_{½}$ (~ 2.3 h), pero un metabolito activo importante, el *N*-desalquil-flurazepam, tiene acción prolongada ($t_{½}$ 47-100 h); tales características complican la clasificación de las benzodiacepinas individuales.

Las benzodiacepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas. El grado de unión se correlaciona intensamente con la solubilidad en lípidos y fluctúa desde ~ 70% para el alprazolam hasta casi 99% para el diazepam. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente igual a la concentración del fármaco libre en el plasma. Las concentraciones plasmáticas de casi todas las benzodiacepinas muestran patrones que son compatibles con modelos de dos compartimentos, pero los modelos de tres compartimentos al parecer son más apropiados para los compuestos que tienen la mayor liposolubilidad. Por consiguiente, ocurre una absorción rápida de las benzodiacepinas en el cerebro y otros órganos con una gran perfusión tras la administración intravenosa (o la administración oral de un compuesto de absorción rápida); la absorción rápida va seguida de una fase de redistribución hacia los tejidos

que tienen menos flujo sanguíneo, sobre todo músculo y tejido adiposo. La redistribución es más rápida para los fármacos con máxima liposolubilidad. La cinética de la redistribución de diazepam y otras benzodiacepinas lipofílicas se complica por la circulación enterohepática. Los volúmenes de distribución de las benzodiacepinas son considerables y en muchos casos aumentan en los pacientes ancianos. Estos fármacos cruzan la barrera placentaria y se secretan en la leche materna.

Las benzodiacepinas son metabolizadas ampliamente por las enzimas del sistema hepático CYP, sobre todo por CYP 3A4 y 2C19; algunas como el oxazepam son conjugadas directamente y no son metabolizadas por estas enzimas. Compuestos como eritromicina, claritromicina, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona y el jugo de toronja son inhibidores de la CYP3A4 (capítulo 6) y pueden afectar al metabolismo de las benzodiacepinas. Dado que los metabolitos activos de algunas benzodiacepinas son biotransformados con más lentitud que los compuestos originales, la duración de la acción de muchas benzodiacepinas tiene escasa relación con el $t_{½}$ de eliminación del fármaco original que se administró, según se hizo notar antes para el flurazepam. Por el contrario, la tasa de biotransformación de compuestos que son inactivados por la reacción inicial es un factor importante que determina su duración de acción; estos compuestos son oxazepam, lorazepam, temazepam, triazolam y midazolam.

Dado que las benzodiacepinas al parecer no inducen en grado significativo la síntesis de enzimas CYP hepáticas, su administración crónica no suele originar el metabolismo acelerado de otras sustancias o de las benzodiacepinas. La cimetidina y los anticonceptivos orales inhiben la *N*-desalquilación y la 3-hidroxilación de las benzodiacepinas. El etanol, la isoniazida y el difenilhidantoinato son menos eficaces en este sentido. Estas reacciones por lo general se reducen, en mayor grado que las que conllevan conjugación, en pacientes de edad avanzada y en quienes presentan enfermedades hepáticas crónicas.

FARMACOCINÉTICA Y EL HIPNÓTICO IDEAL. Un hipnótico ideal tendría un inicio de acción rápido cuando se administrara a la hora de acostarse, una acción lo suficientemente sostenida para facilitar el sueño durante toda la noche y ninguna acción residual a la mañana siguiente. Entre las benzodiacepinas que se suelen utilizar como hipnóticos, el triazolam teóricamente encaja mejor en esta descripción. Debido a la lenta tasa de eliminación del desalquilflurazepam, el flurazepam (o quazepam) podría parecer inadecuado para este fin. En la práctica puede haber algunas desventajas con el empleo de compuestos que tienen una tasa de eliminación relativamente rápida, tales como insomnio temprano por la mañana que se presenta en algunos pacientes y una mayor probabilidad de insomnio de rebote al suspender el fármaco. Con una dosificación seleccionada cuidadosamente, se pueden utilizar con eficacia el flurazepam y otras benzodiacepinas con tasas de eliminación más lentas que el triazolam.

USOS TERAPÉUTICOS

En el cuadro 17-1 se resumen las aplicaciones terapéuticas y las vías de administración de las benzodiacepinas individuales que se comercializan en Estados Unidos. Casi todas las benzodiacepinas se pueden utilizar de manera intercambiable. Por ejemplo, se puede emplear diazepam para la abstinencia de alcohol y casi todas las benzodiacepinas funcionan como hipnóticos. Aquellas que son útiles como anticonvulsivos tienen un $t_{½}$ prolongado y es necesaria una entrada rápida en el cerebro para su eficacia en el tratamiento del estado epiléptico. Un $t_{½}$ de eliminación breve es conveniente para los hipnóticos. En cambio, los compuestos ansiolíticos deben tener un $t_{½}$ prolongado pese a la desventaja del riesgo de disfunción neuropsicológica causada por la acumulación del fármaco.

EFECTOS SECUNDARIOS. A concentraciones máximas en el plasma, las dosis hipnóticas de benzodiacepinas producen grados variables de mareos, laxitud, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motriz, alteración de las funciones mentales y motrices, confusión y anemia anterógrada. La cognición al parecer resulta menos afectada que el desempeño motor. *Todos estos efectos pueden alterar considerablemente la conducción de vehículos y otras habilidades psicomotrices, en especial si se combinan con etanol*. Cuando se administra el fármaco en el tiempo previsto de sueño, la persistencia de estos efectos durante las horas de vigilia es adversa. La intensidad y la incidencia de toxicidad del SNC por lo general aumentan con la edad. Otros efectos secundarios frecuentes de las benzodiacepinas son debilidad, cefalea, visión borrosa, vértigo, náuseas y vómitos, molestia epigástrica y diarrea; son mucho más infrecuentes las artralgias, el dolor torácico y la incontinencia. Las benzodiacepinas anticonvulsivas a veces aumentan la frecuencia de convulsiones en pacientes con epilepsia.

EFECTOS PSICOLÓGICOS SECUNDARIOS. Las benzodiacepinas pueden causar efectos paradójicos. El flurazepam en ocasiones aumenta la frecuencia de pesadillas —sobre todo durante la primera semana de administración— y a veces produce locuacidad, ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudación. Se ha comunicado que se presenta amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones, sonambulismo, somniloquia y otras conductas complejas, así como comportamiento hipomaniaco durante la utilización de diversas benzodiacepinas. En algunos usuarios se ha observado una conducta desinhibida anómala, en tanto que en otros puede presentarse hostilidad y agresividad; a estos efectos en conjunto se les conoce como *reacciones de desinhibición o descontrol*. La paranoia, la depresión y las ideas suicidas ocasionalmente pueden acompañar al empleo de estos fármacos. Tales reacciones paradójicas o de desinhibición son infrecuentes y al parecer están relacionadas con la dosis usada. Debido a los informes de una mayor frecuencia de confusión y

Cuadro 17-1

Usos terapéuticos de las benzodiacepinas.

COMPUESTO	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN[a]	EJEMPLOS DE USOS TERAPÉUTICOS[b]	COMENTARIOS	$t_{1/2}$ (h)[c]	DOSIS SEDANTE-HIPNÓTICA HABITUAL, mg[d]
Alprazolam	Oral	Trastornos por ansiedad, agorafobia.	Los síntomas de abstinencia pueden ser muy graves.	12 ± 2	—
Clorodiazepóxido	Oral, IM, IV	Trastornos por ansiedad, tratamiento de la abstinencia de alcohol, premedicación anestésica.	Acción prolongada y autorreducción gradual debido a metabolitos activos.	10 ± 3.4	50-100, 1-4 × al día[e]
Clorazepam	Oral	Trastornos convulsivos, tratamiento complementario en la manía aguda y algunos trastornos cinéticos.	Se desarrolla tolerancia a los efectos anticonvulsivos.	23 ± 5	—
Clorazepato	Oral	Trastornos por ansiedad, trastornos convulsivos.	Profármaco; actividad debida a la formación de nordazepam durante la absorción.	2.0 ± 0.9	3.75-20, 2-4 × al día[e]
Diazepam	Oral, IM, IV, rectal	Trastornos por ansiedad, estado epiléptico, relajación del músculo esquelético, premedicación anestésica .	Benzodiacepina prototípica.	43 ± 13	5-10, 3-4 × al día[e]
Estazolam	Oral	Insomnio.	Contiene anillo triazolo; los efectos secundarios pueden ser similares a los del triazolam.	10 – 24	1-2
Flurazepam	Oral	Insomnio.	Los metabolitos activos se acumulan con la utilización crónica.	74 ± 24	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	Trastornos por ansiedad, medicación preanestésica.	Metabolizado únicamente por conjugación.	14 ± 5	2-4
Midazolam	IV, IM	Medicación preanestésica y transoperatoria.	Rápidamente se inactiva.	1.9 ± 0.6	—[f]
Oxazepam	Oral	Trastornos por ansiedad.	Metabolizado únicamente mediante conjugación.	8.0 ± 2.4	15-30, 3-4 × por día[e]
Quazepam	Oral	Insomnio.	Los metabolitos activos se acumulan con la utilización crónica.	39	7.5-15
Temazepam	Oral	Insomnio.	Metabolizado principalmente mediante conjugación.	11 ± 6	7.5-30
Triazolam	Oral	Insomnio.	Rápidamente inactivado; puede causar efectos secundarios diurnos perturbadores.	2.9 ± 1.0	0.125-0.25

[a] IM, inyección intramuscular; IV, administración intravenosa; qd, una vez al día; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qid, cuatro veces al día.

[b] Las aplicaciones terapéuticas se identifican como ejemplos para resaltar que la mayor parte de las benzodiacepinas se pueden utilizar de manera intercambiable. En general, las aplicaciones terapéuticas de una determinada benzodiacepina están relacionadas con su $t_{1/2}$ y pueden no ser equivalentes a las indicaciones comercializadas. Esta cuestión se aborda con mayor detalle en el texto.

[c] La vida media del metabolito activo puede ser diferente. Véase en el apéndice II información adicional.

[d] Para información adicional sobre la dosificación, véase capítulo 13 (anestesia), capítulo 17 (ansiedad) y capítulo 19 (trastornos convulsivos).

[e] Aprobado como sedante-hipnótico sólo para el tratamiento de abstinencia del alcohol; las dosis en un individuo no tolerante serían más pequeñas.

[f] Las dosis recomendadas varían considerablemente dependiendo de la utilización específica, las condiciones del paciente y la administración concomitante de otros fármacos.

conductas anormales, se ha proscrito triazolam en el Reino Unido, aunque la FDA declaró que el triazolam era inocuo y eficaz en dosis bajas de 0.125 a 0.25 mg.

La utilización crónica de benzodiacepinas plantea un riesgo para la aparición de dependencia y abuso. El abuso de benzodiacepinas comprende la utilización de flunitrazepam (Rohypnol; no autorizado para uso en Estados Unidos) como una "droga para violación". Los síntomas de abstinencia pueden consistir en intensificación temporal de los problemas que originalmente condujeron a su uso (p. ej., insomnio o ansiedad). También puede presentarse disforia, irritabilidad, sudación, sueños desagradables, temblores, anorexia y debilidad o mareos, sobre todo cuando la suspensión de la benzodiacepina ocurre de manera súbita. Pese a sus efectos adversos, las benzodiacepinas son fármacos relativamente inocuos. El etanol es un factor frecuente que contribuye a la mortalidad por benzodiacepinas, y el coma verdadero es infrecuente cuando no se ha administrado otro depresivo del SNC. Las benzodiacepinas pueden alterar más la respiración en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o apnea obstructiva del sueño (OSA).

Puede presentarse una amplia gama de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas graves a las benzodiacepinas, pero la frecuencia es muy baja; estas reacciones se han relacionado con el empleo de flurazepam, triazolam y temazepam. Las dosis altas administradas inmediatamente antes del parto o durante el mismo pueden causar hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria leve en el recién nacido. El consumo excesivo de la sustancia por la madre embarazada puede originar un síndrome de abstinencia en el recién nacido.

Con excepción de los efectos aditivos con otros fármacos sedantes o hipnóticos, han sido infrecuentes los informes de interacciones farmacodinámicas clínicamente importantes entre las benzodiacepinas y otros fármacos. El etanol aumenta tanto la velocidad de absorción de las benzodiacepinas, como la depresión concomitante del SNC. El valproato y las benzodiacepinas en combinación pueden causar episodios psicóticos. Ya se describieron con anterioridad las interacciones farmacocinéticas.

NUEVOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE BENZODIACEPINA

Los hipnóticos de esta clase suelen designarse como "compuestos Z". Comprenden zolpidem, zaleplón, zopiclona (no comercializado en Estados Unidos) y eszopiclona, que es el enantiómero S (+) de la zopiclona. Aunque los compuestos Z no están relacionados estructuralmente entre sí, ni con las benzodiacepinas, su eficacia terapéutica como hipnóticos se debe a efectos agonistas sobre el sitio de unión de la benzodiacepina en el receptor $GABA_A$. En comparación con las benzodiacepinas, los compuestos Z son menos eficaces que los anticonvulsivos o los relajantes musculares, lo cual puede estar relacionado con su relativa selectividad para los receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad α_1. En el último decenio, los compuestos Z han reemplazado en gran parte a las benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio. Los compuestos Z al principio se recomendaban por tener menos potencial para producir dependencia y abuso que las benzodiacepinas tradicionales. Sin embargo, basándose en la experiencia clínica subsiguiente a la comercialización con zopiclona y zolpidem, cabe esperarse la tolerancia y la dependencia física durante la utilización de compuestos Z a largo plazo, sobre todo en dosis más altas. La zopiclona y sus isómeros se clasifican como fármacos del esquema IV en Estados Unidos. Los efectos de sobredosis de los compuestos Z en pacientes son similares a los de sobredosis de la benzodiacepina y se pueden tratar con el agonista de benzodiacepina, flumazenil.

Zaleplón y zolpidem son eficaces para aliviar el insomnio al inicio del sueño. Los dos fármacos están aprobados por la FDA para utilizarse hasta por siete a 10 días continuos. Zaleplón y zolpidem tienen una eficacia hipnótica sostenida, sin que se presente insomnio de rebote al suspenderlos súbitamente. Zaleplón y zolpidem tienen grados similares de eficacia. Zolpidem tiene un $t_{½}$ de aproximadamente 2 h, lo que es suficiente para abarcar la mayor parte del periodo de sueño característico de 8 h, y en la actualidad está aprobado para utilizarse únicamente a la hora de acostarse. Zaleplón tiene un $t_{½}$ más corto, ~ 1 h, lo que ofrece la posibilidad de una administración inocua a una hora más avanzada de la noche, dentro de las 4 h previas al tiempo previsto para despertarse. Zaleplón y zolpidem tienen diferentes efectos secundarios residuales; la administración de zolpidem a una hora avanzada de la noche se ha relacionado con sedación matutina, tiempo de reacción tardío y amnesia anterógrada, en tanto que zaleplón no es diferente del placebo.

ZALEPLÓN. Zaleplón es un no benzodiazepínico miembro de la clase de la pirazolopirimidina. Zaleplón se une de preferencia al lugar de unión de la benzodiacepina en los receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad de receptor α_1. Zaleplón se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 1 h. Su biodisponibilidad es alrededor de 30% debido al metabolismo presistémico. Zaleplón es metabolizado en gran parte por la aldehído oxidasa y en menor grado por la enzima CYP3A4. Sus metabolitos oxidados son convertidos en glucurónidos y eliminados en la orina. Menos de 1% de zaleplón es excretado sin cambio en la orina. Ninguno de los metabolitos de zaleplón es farmacológicamente activo. Zaleplón se suele administrar en dosis de 5, 10 o 20 mg.

ZOLPIDEM. Zolpidem es un fármaco sedante-hipnótico no benzodiazepínico. Las acciones de zolpidem se deben a los efectos agonistas sobre los receptores $GABA_A$ y por lo general semejan a los de las benzodiacepinas. Zolpidem tiene escaso efecto sobre las etapas del sueño en seres humanos normales. El fármaco es eficaz para acortar la latencia del sueño y prolongar el tiempo de sueño total en pacientes con insomnio. Después de la suspensión de zolpidem, los efectos útiles sobre el sueño al parecer persisten hasta por una semana, pero también ha ocurrido insomnio de rebote leve en la primera noche. La tolerancia y la dependencia física son infrecuentes. No obstante, zolpidem está aprobado sólo para el tratamiento del insomnio a corto plazo. En dosis terapéuticas (5 a 10 mg), zolpidem raras veces produce sedación diurna residual o amnesia y la frecuencia de otros efectos adversos también es baja. Al igual que con las benzodiacepinas, las sobredosis considerables de zolpidem no producen depresión respiratoria grave, a menos que también se ingieran otros compuestos (etanol). Las dosis hipnóticas aumentan la hipoxia y la hipercarbia de pacientes con apnea obstructiva del sueño.

Zolpidem se absorbe rápidamente en el tubo digestivo; el metabolismo hepático de primer paso origina una biodisponibilidad oral de 70%, aproximadamente, pero este valor es más bajo cuando se ingiere el fármaco con alimento. Zolpidem se elimina casi por completo mediante conversión en productos inactivos en el hígado, en gran parte a través de la oxidación de los grupos metilo sobre los anillos fenilo e imidazopiridina para su transformación en los ácidos carboxílicos correspondientes. Su $t_{1/2}$ plasmático es de alrededor de 2 h en individuos con un flujo sanguíneo o función hepática normales. Este valor puede aumentar dos tantos o más en individuos cirróticos y también tiende a ser mayor en pacientes de mayor edad; el ajuste de la dosis suele ser necesario en las dos categorías de pacientes. Aunque se identifica zolpidem en la orina con escaso o ningún cambio, la eliminación del fármaco es más lenta en pacientes con insuficiencia renal crónica, lo cual en gran parte se debe a un aumento de su volumen de distribución aparente.

ESZOPICLONA. La eszopiclona es el enantiómero activo S(+) de la zopiclona. La eszopiclona no tiene similitud estructural con las benzodiacepinas, el zolpidem o el zaleplón. Se considera que la eszopiclona ejerce sus efectos promotores del sueño a través de una intensificación de la función del receptor $GABA_A$ en la zona de unión a la benzodiacepina. Se utiliza eszopiclona para el tratamiento a largo plazo del insomnio y para el mantenimiento del sueño. Se comercializa en comprimidos de 1, 2 o 3 mg. La eszopiclona disminuye la latencia del inicio del sueño. En estudios clínicos no se observó tolerancia; tampoco se observaron signos de abstinencia grave, como convulsiones o insomnio de rebote al suspender el fármaco (sin embargo, se han comunicado tales efectos para la zopiclona, el racemato utilizado fuera de Estados Unidos). Puede presentarse abstinencia leve que produce sueños anormales, ansiedad, náuseas y alteraciones gástricas (frecuencia $\leq 2\%$). Un efecto secundario leve comunicado para la eszopiclona fue un sabor amargo. La eszopiclona es una sustancia controlada según el esquema IV en Estados Unidos.

La eszopiclona se absorbe con rapidez después de la administración oral y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 80%; es metabolizada por las enzimas CYP3A4 y 2E1 y tiene un $t_{½}$ de seis horas, aproximadamente.

FLUMAZENIL: UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE BENZODIACEPINA

El flumazenilo, único miembro de esta clase, es una imidazobenzodiacepina que se une con gran afinidad a sitios específicos en el receptor $GABA_A$, donde antagoniza en forma competitiva la unión y los efectos alostéricos de benzodiacepinas y otros ligandos. Flumazenil antagoniza los efectos electrofisiológicos y conductuales de las benzodiacepinas agonistas y agonistas inversas y de las β-carbolinas.

Flumazenil está disponible sólo para administración intravenosa. Flumazenil se elimina casi por completo mediante el metabolismo hepático a productos inactivos con una semivida de cerca de 1 h; la duración de los efectos clínicos por lo general es de sólo 30 a 60 min. Aunque se absorbe con rapidez después de la administración oral, < 25% del fármaco llega a la circulación sistémica debido al considerable metabolismo hepático de primer paso; las dosis orales eficaces tienden a producir cefalea y mareos. La administración de una serie de inyecciones pequeñas es preferible a una sola inyección de carga. Un total de 1 mg de flumazenil administrado durante 1 a 3 min por lo general es suficiente para abolir los efectos de dosis terapéuticas de las benzodiacepinas. Pueden necesitarse esquemas adicionales de tratamiento con flumazenil al cabo de 20 a 30 min en caso de que reaparezca sedación.

Las principales indicaciones para la utilización de flumazenil son el tratamiento de la sobredosis sospechada de benzodiacepina y la reversión de los efectos sedantes producidos por las benzodiacepinas administradas en la anestesia general o en procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Flumazenil no es eficaz en tratar la sobredosis de un solo fármaco, sean barbitúricos o antidepresivos tricíclicos o en pacientes que han estado tomando benzodiacepinas por periodos prolongados y en quienes puede haberse presentado tolerancia o dependencia. La administración de flumazenil en estos casos puede asociarse a la aparición de convulsiones, sobre todo en pacientes intoxicados con antidepresivos tricíclicos.

CONGÉNERES DE LA MELATONINA

RAMELTEÓN. Ramelteón, es un análogo tricíclico sintético de la melatonina, aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del insomnio, específicamente en las dificultades para iniciar el sueño.

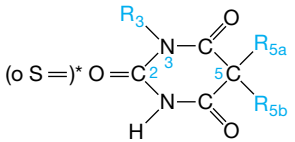
Mecanismos de acción. Las concentraciones de melatonina en el núcleo supraquiasmático aumentan y descienden de una forma circadiana; se incrementan por la noche mientras un individuo se prepara para dormir y luego alcanzan una meseta y finalmente disminuyen a medida que avanza la noche. Dos receptores GPCR para la melatonina, MT_1 y MT_2, se presentan en el núcleo supraquiasmático y cada uno desempeña un papel diferente en el sueño. La fijación de agonistas como la melatonina al receptor MT_1 favorece el inicio del sueño; la unión de melatonina a los receptores MT_2 cambia el horario del sistema circadiano. Ramelteón se une a los receptores MT_1 y MT_2 con gran afinidad, pero, a diferencia de la melatonina, no se une en forma ostensible a la quinonarreductasa 2, el receptor MT_3 no relacionado estructuralmente. Se sabe que ramelteón no se une a otras clases de receptores.

Farmacología clínica. Las directrices de prescripción recomiendan que se administre un comprimido de 8 mg más o menos 30 min antes de la hora de acostarse. Ramelteón es absorbido con rapidez en el tubo digestivo. Debido al significativo metabolismo de primer paso que ocurre luego de la administración oral, la biodisponibilidad de ramelteón es < 2%. El fármaco es metabolizado en gran parte por las isoenzimas CYP1A2, 2C y 3A4, con una semivida de aproximadamente 2 h en los seres humanos. De los cuatro metabolitos, uno, el M-II, actúa como un agonista en los receptores MT_1 y MT_2 y puede contribuir a los efectos promotores de sueño que tiene ramelteón. Ramelteón es eficaz para combatir el insomnio transitorio y el crónico. Los estudios indican que el fármaco en general es bien tolerado por los pacientes y no altera la función cognitiva al siguiente día. La latencia del sueño invariablemente resultó más breve en quienes recibieron ramelteón, en comparación con controles de placebo. No se observaron indicios de insomnio de rebote o efectos de abstinencia al suspender ramelteón. A diferencia de casi todos los fármacos descritos en este capítulo, ramelteón no es una sustancia controlada.

BARBITÚRICOS

Los barbitúricos en un tiempo se utilizaron ampliamente como fármacos sedantes-hipnóticos. Con excepción de algunas aplicaciones especializadas, en gran parte han sido reemplazados por las benzodiacepinas, que son mucho más inocuas. En el cuadro 17-2 se enumeran los barbitúricos de uso frecuente y sus propiedades farmacológicas.

Los barbitúricos son derivados de esta estructura original.



*O excepto en tiopental, en el que es reemplazado por S.

La presencia de grupos alquilo o arilo en la posición 5 confiere propiedades sedantes-hipnóticas y a veces de otro tipo. Los barbitúricos en los cuales el oxígeno en el C2 es reemplazado por azufre a veces se denominan *tiobarbitúricos*. Estos compuestos son más liposolubles que los *oxibarbitúricos* correspondientes. En general, los cambios estructurales que aumentan la liposolubilidad disminuyen el tiempo de acción, reducen la latencia del inicio de la actividad, aceleran la degradación metabólica e incrementan la potencia hipnótica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los barbitúricos deprimen en forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es extraordinariamente sensible, e incluso cuando se administran barbitúricos en concentraciones anestésicas, los efectos directos sobre los tejidos excitables periféricos son débiles. Sin embargo, en la intoxicación aguda por barbitúrico, ocurren deficiencias importantes en las funciones cardiovasculares y otras periféricas.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN. Para su utilización como sedantes-hipnóticos, los barbitúricos por lo general se administran por vía oral (cuadro 17-2). Las sales de Na^+ se absorben con más rapidez que los ácidos libres correspondientes, sobre todo de formulaciones líquidas. El inicio de la acción varía de 10 a 60 min y se retrasa por la presencia de alimento. Las inyecciones intramusculares de soluciones de sales de Na^+ deben aplicarse profundamente en los músculos grandes para evitar el dolor y la posible necrosis que pueden presentarse en zonas más superficiales. La vía intravenosa por lo general se reserva para el tratamiento del estado epiléptico (fenobarbital sódico) o para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general (p. ej., tiopental o metohexital). Los barbitúricos se distribuyen ampliamente y cruzan con rapidez la placenta. La absorción en tejidos menos vascularizados, sobre todo músculo y tejido adiposo, conduce a una diminución en la concentración de barbitúricos en el plasma y el cerebro. Con el tiopental y el metohexital, esto causa el despertar de los pacientes al cabo de 5 a 15 min de la inyección de la dosis habitual de anestésico (capítulo 19).

Cuadro 17-2

Propiedades farmacológicas importantes de algunos barbitúricos.

COMPUESTO	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	$t_{1/2}$ (h)	USOS TERAPÉUTICOS	COMENTARIOS
Amobarbital	IM, IV	10-40	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de las convulsiones	Sólo la sal de Na^+ se administra por vía parenteral.
Butabarbital	Oral	35-50	Insomnio, sedación preoperatoria	La redistribución abrevia la duración de la acción de una sola dosis a 8 h.
Mefobarbital	Oral	10-70	Trastornos convulsivos, sedación diurna	Anticonvulsivo de segunda opción.
Metohexital	IV	3-5[a]	Inducción y mantenimiento de la anestesia	Sólo se dispone de la sal de Na^+; una sola dosis proporciona 5 a 7 min de anestesia.[a]
Pentobarbital	Oral, IM, IV, rectal	15-50	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de las convulsiones	Sólo se administra la sal de Na^+ por vía parenteral.
Fenobarbital	Oral, IM, IV	80-120	Trastornos convulsivos, estado epiléptico, sedación diurna	Anticonvulsivo de primera opción; sólo se administra la sal de Na^+ por vía parenteral.
Secobarbital	Oral	15-40	Insomnio, sedación preoperatoria	Sólo se dispone de la sal de Na^+.
Tiopental	IV	8-10[a]	Inducción/mantenimiento de la anestesia, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de las convulsiones	Sólo se dispone de la sal de Na^+; una sola dosis proporciona una breve anestesia[a].

[a] Vida media terminal debida al metabolismo hepático; la redistribución después de la administración parenteral produce efectos que duran sólo pocos minutos.

Con excepción del aprobarbital y fenobarbital menos liposolubles, el metabolismo casi completo, la conjugación de los barbitúricos en el hígado, o ambos, preceden a su excreción renal. La oxidación de radicales en la posición C5 es la biotransformación más importante que termina con la actividad biológica. En algunos casos (p. ej., fenobarbital), la *N*-glucosilación es una vía metabólica importante. Otras biotransformaciones son *N*-hidroxilación, desulfuración de tiobarbitúricos a oxibarbitúricos, apertura del anillo del ácido barbitúrico y *N*-desalquilación de *N*-alquil barbitúricos a metabolitos activos (p. ej., mefobarbital a fenobarbital). Casi 25% del fenobarbital y casi todo el aprobarbital son excretados sin cambio en la orina.

La eliminación metabólica de los barbitúricos es más rápida en las personas jóvenes que en ancianos y lactantes y el $t_{½}$ aumenta durante el embarazo, lo cual se debe en parte al volumen expandido de distribución. Las enfermedades hepáticas crónicas a menudo incrementan el $t_{½}$ de los barbitúricos biotransformables. La administración repetida, sobre todo de fenobarbital, acorta el $t_{½}$ de los barbitúricos que son metabolizados como resultado de la inducción de enzimas microsómicas.

Los barbitúricos que se suelen utilizar como hipnóticos en Estados Unidos tienen valores de $t_{½}$ tales que los fármacos no se eliminan por completo en 24 h (cuadro 17-2). Por consiguiente, estos barbitúricos se acumularán tras la administración repetida, a menos que se hagan ajustes apropiados en la dosificación. Por otra parte, la persistencia del fármaco en el plasma durante el día favorece la aparición de tolerancia y abuso.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Lugares y mecanismos de acción en el SNC. Los barbitúricos actúan en todo el SNC; las dosis no anestésicas suprimen de preferencia las respuestas polisinápticas. La facilitación disminuye y la inhibición por lo general se intensifica. La zona de inhibición es postsináptica, como en las células piramidales de la corteza y el cerebelo y en el núcleo cuneado, la sustancia negra y las neuronas de relevo talámico, o presinápticas, como en la médula espinal. La intensificación de la inhibición se presenta principalmente en la sinapsis donde la neurotransmisión es mediada por GABA

que actúa sobre los receptores $GABA_A$. Los mecanismos subyacentes a las acciones de los barbitúricos sobre los receptores $GABA_A$ parecen ser diferentes de los de GABA o de las benzodiacepinas. Los barbitúricos activan a los receptores $GABA_A$ inhibidores e inhiben a los receptores de AMPA/kainato excitadores. Estas acciones pueden explicar sus efectos depresores sobre el SNC (véanse detalles en la 12a. edición de la obra original).

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que fluctúan desde la sedación leve hasta la anestesia general (capítulo 19). Determinados barbitúricos, sobre todo los que contienen un 5-fenil sustituyente (p. ej., fenobarbital y mefobarbital), tienen una actividad anticonvulsiva selectiva (capítulo 21). Las propiedades ansiolíticas de los barbitúricos son inferiores a las ejercidas por las benzodiacepinas.

Con excepción de las actividades anticonvulsivas del fenobarbital y sus congéneres, los barbitúricos poseen un bajo grado de selectividad y un índice terapéutico reducido. La percepción del dolor y la reacción al mismo no se alteran relativamente hasta el momento de la pérdida del conocimiento, y en dosis pequeñas, los barbitúricos aumentan las reacciones a los estímulos dolorosos; por consiguiente, no se puede confiar en ellos para producir sedación o sueño cuando hay dolor, incluso moderado.

Efectos sobre las etapas del sueño. Las dosis hipnóticas de los barbitúricos aumentan el tiempo de sueño total y alteran las etapas del sueño de una manera dependiente de la dosis. Como las benzodiacepinas, estos fármacos disminuyen la latencia del sueño, el número de interrupciones del sueño y las duraciones del sueño REM y de onda lenta. Durante la administración repetida por la noche, ocurre tolerancia parcial a los efectos sobre el sueño al cabo de algunos días y el efecto sobre el tiempo total de sueño puede reducirse hasta 50% después de dos semanas de utilización. La suspensión origina incrementos de rebote en todos los parámetros que se consideran disminuyen con los barbitúricos.

Tolerancia. Con la administración crónica de dosis gradualmente crecientes, la tolerancia farmacodinámica continúa desarrollándose durante un periodo de semanas a meses, lo que depende del esquema de administración, en tanto que la tolerancia farmacocinética alcanza su máximo de algunos días a una semana. La tolerancia a los efectos sobre el estado de ánimo, la sedación y la hipnosis se presenta más rápidamente y es mayor que los efectos anticonvulsivos y letales; por consiguiente, a medida que aumenta la tolerancia disminuye el índice terapéutico. La tolerancia farmacodinámica a los barbitúricos confiere tolerancia cruzada a todos los fármacos depresores generales del SNC, incluido el etanol.

Abuso y dependencia. Al igual que otros fármacos depresores del SNC, se observa abuso de barbitúricos y algunos individuos presentan dependencia a ellos (capítulo 24). Por otra parte, los barbitúricos pueden tener efectos euforizantes.

Estructuras de nervios periféricos. Los barbitúricos deprimen selectivamente la transmisión en los ganglios autonómicos y reducen la excitación nicotínica por los ésteres de colina. Este efecto contribuye, al menos en parte, al descenso de la presión arterial producido por oxibarbitúricos intravenosos y por la intoxicación grave por barbitúricos. En las uniones neuromusculares esqueléticas, los efectos bloqueantes de la tubocurarina y el decametonio se intensifican durante la anestesia con barbitúricos. Estas acciones probablemente se deben a la capacidad de los barbitúricos en concentraciones hipnóticas o anestésicas para inhibir el paso de corriente a través de los receptores nicotínicos colinérgicos. Varios mecanismos distintivos parecen participar y es evidente una escasa estereoselectividad.

RESPIRACION. Los barbitúricos deprimen tanto el impulso respiratorio como los mecanismos que intervienen en el carácter rítmico de la respiración. El impulso neurógeno básicamente es eliminado por una dosis tres veces mayor que la que se utiliza normalmente para inducir al sueño. Estas dosis también suprimen el estímulo hipóxico y, en menor grado, el estímulo quimiorreceptor. Sin embargo, el margen entre los planos más superficiales de la anestesia quirúrgica y la depresión respiratoria peligrosa es suficiente para permitir la utilización como anestésicos de barbitúricos de acción ultracorta, con las precauciones adecuadas. Los barbitúricos deprimen sólo levemente los reflejos protectores hasta que el grado de intoxicación es suficiente para producir depresión respiratoria grave. Cuando los barbitúricos se utilizan como anestésicos intravenosos pueden presentarse tos, estornudo, hipo y laringoespasmo.

SISTEMA CARDIOVASCULAR. Cuando se administran por vía oral en dosis sedantes o hipnóticas, los barbitúricos no producen efectos cardiovasculares manifiestos de importancia. En general, los efectos de la anestesia con tiopental sobre el sistema cardiovascular son benignos, en comparación con los de los anestésicos volátiles; no suele ocurrir ningún cambio o descenso de la presión arterial media (capítulo 19).

A menudo se observan otros cambios cardiovasculares cuando se administran tiopental y otros tiobarbitúricos intravenosos después de la medicación preanestésica habitual y consisten en disminución del flujo sanguíneo renal y cerebral con un notable descenso de la presión del líquido cefalorraquídeo. Aunque las arritmias cardiacas sólo se presentan raras veces, la anestesia intravenosa con barbitúricos puede incrementar la frecuencia de arritmias ventriculares, especialmente cuando también se ha administrado epinefrina y halotano. Las concentraciones anestésicas de barbitúricos tienen efectos electrofisiológicos directos sobre el corazón; además de deprimir los canales del Na^+, reducen la función de por lo menos dos tipos de canales de K^+. Sin embargo, la depresión directa de la contractilidad cardiaca sólo se presenta cuando se administran dosis varias veces mayores que las necesarias para producir anestesia.

TUBO DIGESTIVO. Los oxibarbitúricos tienden a disminuir el tono de la musculatura del tubo digestivo y la amplitud de las contracciones rítmicas. Una dosis hipnótica no retrasa en grado importante el vaciado gástrico en el ser humano. El alivio de diversos síntomas digestivos con dosis sedantes probablemente se debe en gran parte a la acción depresora central.

HÍGADO. Los efectos varían con la duración de la exposición al barbitúrico. En las etapas *agudas*, los barbitúricos se combinan con varias enzimas del sistema CYP e inhiben la biotransformación de otra serie de fármacos y sustratos endógenos, como los esteroides; otros sustratos pueden inhibir en forma recíproca la biotransformación de los barbitúricos.

La *administración crónica* de barbitúricos aumenta notablemente el contenido de proteína y lípidos del retículo endoplásmico liso del hígado, así como las actividades de la glucuroniltransferasa y de las isoenzimas del sistema CYP 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4. La activación de estas enzimas aumenta el metabolismo de una serie de fármacos y de sustancias endógenas, tales como hormonas esteroides, colesterol, sales biliares y vitaminas K y D. Esto también origina un aumento de la tasa de metabolismo de los barbitúricos, lo que parcialmente contribuye a la tolerancia a estos fármacos. El efecto inductor no está limitado a las enzimas microsómicas; p. ej., se observan incrementos de la sintetasa de ácido δ-aminolevulínico (ALA), una enzima mitocondrial y de la aldehído deshidrogenasa, una enzima citosólica. El efecto de los barbitúricos sobre la ALA sintetasa puede causar exacerbaciones peligrosas de la enfermedad en personas con porfiria intermitente.

RIÑÓN. La oliguria o la anuria graves pueden presentarse en la intoxicación aguda por barbitúricos, en gran parte como resultado de la hipotensión intensa.

USOS TERAPÉUTICOS

Las principales aplicaciones de los barbitúricos individuales se enumeran en el cuadro 17-2. Al igual que con las benzodiacepinas, la selección de un barbitúrico específico para una determinada indicación terapéutica se basa principalmente en consideraciones farmacocinéticas. Las benzodiacepinas y otros compuestos para la sedación en gran parte han reemplazado a los barbitúricos.

EFECTOS SECUNDARIOS

Efectos residuales. La somnolencia puede durar sólo algunas horas después de una dosis hipnótica de barbitúrico, pero la depresión residual del SNC a veces es evidente al siguiente día y pueden demostrarse distorsiones sutiles del estado de ánimo, alteración del juicio y de las destrezas motrices finas. Los efectos residuales también pueden adoptar la forma de vértigo, náuseas, vómitos o diarrea, o en ocasiones pueden manifestarse como una excitación evidente.

Excitación paradójica. En algunas personas, los barbitúricos producen excitación más que depresión y el paciente puede tener aspecto de embriaguez. Este tipo de idiosincrasia es relativamente frecuente en pacientes geriátricos y en los debilitados y ocurre más a menudo con el fenobarbital y los *N*-metilbarbituratos. Los barbitúricos pueden causar inquietud, excitación e incluso delirio cuando se administran a personas con dolor y pueden empeorar la percepción del dolor por el paciente.

Hipersensibilidad. Las reacciones alérgicas ocurren sobre todo en personas con asma, urticaria, angioedema o trastornos similares. Las reacciones de hipersensibilidad comprenden edema circunscrito, sobre todo de los párpados, las mejillas o los labios y dermatitis eritematosa. Raras veces la dermatitis exfoliativa es causada por el fenobarbital y puede resultar mortal; la erupción de la piel puede acompañarse de fiebre, delirio y cambios degenerativos notables en el hígado y en otros órganos parenquimatosos.

INTERACIONES FARMACOLÓGICAS. Los barbitúricos se combinan con otros depresores en el SNC y producen depresión grave; el etanol es la sustancia nociva más común y son frecuentes las interacciones con los antihistamínicos de primera generación. La isoniazida, el metilfenidato y los inhibidores de la monoaminaoxidasa también aumentan los efectos depresores sobre el SNC.

Los barbitúricos inhiben de manera competitiva el metabolismo de otros fármacos; sin embargo, el máximo número de interacciones farmacológicas se debe a la activación del sistema CYP hepático (según se señaló antes) y la desaparición acelerada de muchos fármacos y sustancias endógenas. La inducción de enzimas hepáticas intensifica el metabolismo de hormonas esteroides endógenas, lo cual puede causar alteraciones endocrinas, así como de los anticonceptivos orales, lo que puede originar un embarazo no deseado. Los barbitúricos también inducen a la generación hepática de metabolitos tóxicos de clorocarbonos (cloroformo, tricloroetileno, tetracloruro de carbono) y en consecuencia favorecen la peroxidación de lípidos, lo que facilita la necrosis periportal del hígado causada por estos compuestos.

Otros efectos secundarios. Dado que los barbitúricos aumentan la síntesis de porfirina, tienen contraindicaciones absolutas en pacientes con porfiria intermitente aguda o porfiria variegata. No se deben utilizar dosis hipnóticas en pacientes con insuficiencia pulmonar. La inyección intravenosa rápida de un barbitúrico puede causar colapso

cardiovascular, antes de que sobrevenga la anestesia. La presión arterial puede descender a niveles de choque; incluso la inyección intravenosa lenta de barbitúricos a menudo produce apnea y en ocasiones laringoespasmo, tos y otras dificultades respiratorias.

INTOXICACION POR BARBITÚRICOS La mayoría de los casos son resultado de tentativas de suicidio, pero algunos se deben a intoxicaciones accidentales en niños o en toxicómanos. La dosis letal del barbitúrico es variable, pero es probable que ocurra una intoxicación grave cuando se ingiere una sola dosis de > 10 veces la dosis hipnótica completa. La dosis letal es más baja cuando alcohol u otros fármacos depresores se encuentran presentes. El tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos se basa en medidas de apoyo generales, las cuales son aplicables en casi todos los aspectos a la intoxicación por cualquier depresor del SNC. Si las funciones renales y cardiacas son satisfactorias, y el paciente está hidratado, la diuresis forzada y la alcalinización de la orina acelerarán la excreción de fenobarbital. Véase capítulo 4, *Toxicidad e intoxicación por fármacos*.

FÁRMACOS SEDANTES-HIPNÓTICOS DIVERSOS

Se han utilizado múltiples fármacos con estructuras diversas por sus propiedades sedantes-hipnóticas, entre ellos, ramelteón, hidrato de cloral, meprobamato y paraldehído. Con la excepción de ramelteón y meprobamato, las acciones farmacológicas de estos fármacos por lo general se parecen a las de los barbitúricos: todos son depresores generales del SNC que pueden producir una hipnosis profunda con escasa o ninguna analgesia; sus efectos sobre las etapas del sueño son similares a los de los barbitúricos; su índice terapéutico es limitado y la intoxicación aguda que produce depresión respiratoria e hipotensión, se trata del mismo modo que la intoxicación por barbitúricos; su utilización crónica puede originar tolerancia y dependencia física; y el síndrome después del consumo crónico puede ser grave y potencialmente letal.

HIDRATO DE CLORAL. El hidrato de cloral se puede utilizar para tratar a los pacientes con reacciones paradójicas a las benzodiacepinas. El hidrato de cloral se reduce rápidamente al compuesto activo tricloroetanol (CCl_3CH_2OH), en gran parte por la alcohol deshidrogenasa hepática. Sus efectos farmacológicos probablemente son causados por el tricloroetanol, el cual puede ejercer efectos parecidos a los de los barbitúricos sobre los conductos del receptor $GABA_A$ *in vitro*.

El hidrato de cloral es mejor conocido en Estados Unidos como el veneno literario, las "gotas derribadoras" añadidas a una bebida alcohólica fuerte para producir un coctel "Mickey Finn" o "Mickey", que se le da a un degustador incauto para volverlo maleable o inconsciente, como le sucedió a Sam Spade en la novela de Dashiell Hammett de 1930, *El Halcón Maltés*. Ahora que los detectives beben vino blanco en vez de whisky, esta utilización extraoficial del hidrato de cloral ha desaparecido.

MEPROBAMATO. El meprobamato es un éster de *bis*-carbamato, que se comenzó a utilizar como un ansiolítico y ésta sigue siendo su única aplicación aprobada en Estados Unidos. Sin embargo, también se utilizó en forma generalizada como un sedante-hipnótico. Las propiedades farmacológicas del meprobamato se parecen a las de las benzodiacepinas en varias formas. El meprobamato puede liberar conductas reprimidas en animales experimentales, en dosis que producen escasa alteración de la actividad locomotriz, y aunque puede causar depresión del SNC, no puede ocasionar anestesia. Las dosis altas de meprobamato producen depresión respiratoria grave, hipotensión, choque e insuficiencia cardiaca. El meprobamato parece tener un efecto analgésico leve en pacientes con dolor musculoesquelético e intensifica los efectos analgésicos de otros fármacos.

El meprobamato se absorbe bien cuando se administra por vía oral. No obstante, un aspecto importante de la intoxicación con meprobamato es la formación de bezoares gástricos que contienen comprimidos de meprobamato no disueltos; de ahí que el tratamiento puede precisar endoscopia para la extracción mecánica del bezoar. La mayor parte del fármaco es metabolizado en el hígado, principalmente a un hidroxiderivado de la cadena lateral y un glucorónido; la cinética de eliminación puede depender de la dosis. El $t_{1/2}$ del meprobamato puede prolongarse durante su administración crónica, aun cuando el fármaco pueda inducir algunas enzimas del sistema CYP hepático.

Los principales efectos secundarios de las dosis sedantes habituales de meprobamato son somnolencia y ataxia; dosis más altas alteran el aprendizaje y la coordinación motriz y la prolongación del tiempo de reacción. El meprobamato intensifica la depresión del SNC que producen otros fármacos. El consumo excesivo de meprobamato ha persistido pese a una disminución considerable de la aplicación clínica del fármaco. El carisoprodol (Soma), un relajante de músculo esquelético cuyo metabolito activo es el meprobamato, también tiene potencial de abuso y se ha vuelto una "droga de la calle" popular.

PARALDEHÍDO. El paraldehído es un polímero de acetaldehído, básicamente un poliéter cíclico. Tiene un olor fuerte y un sabor desagradable. Por vía oral, es irritante para la garganta y el estómago y no se administra por vía parenteral debido a sus efectos nocivos sobre los tejidos. En Estados Unidos se ha suspendido la utilización de paraldehído.

OTROS COMPUESTOS. El *etomidato* se utiliza en Estados Unidos y en otros países como un anestésico intravenoso, a menudo en combinación con fentanilo. Ofrece ventajas pues carece de la actividad depresora pulmonar y vascular, aunque tiene un efecto inótropo negativo sobre el corazón. Sus características farmacológicas y aplicaciones anestésicas se describen en el capítulo 19. El *clometiazol* tiene propiedades sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivas. Si se administra solo, sus efectos sobre la respiración son leves y el índice terapéutico es alto. Sin embargo, son relativamente frecuentes los fallecimientos por las interacciones adversas con el etanol. El *propofol* es un disopropilfenol muy lipófilo de acción rápida que se utiliza en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general (capítulo 19), así como en el mantenimiento de la sedación a largo plazo.

HIPNÓTICOS DE VENTA SIN RECETA. Los antistamínicos difenhidramina y doxilamina están aprobados por la FDA como componentes de las pastillas para dormir que se expenden sin receta médica (OTC, *over the counter*). Estos antihistamínicos tienen una semivida de eliminación de aproximadamente nueve a 10 horas, por lo que se pueden acompañar de somnolencia diurna residual notoria cuando se toman la noche previa para tratar de dormir.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

El hipnótico "perfecto" permitiría que ocurriese el sueño con una estructura de sueño normal, en vez de producir un patrón de sueño farmacológicamente alterado. No produciría efectos al siguiente día, ya sea ansiedad de rebote o sedación continuada. No interactuaría con otros fármacos. Se podría utilizar por periodos crónicos sin ocasionar dependencia o insomnio de rebote al suspenderlo. La controversia en el tratamiento del insomnio gira en torno a dos aspectos:

- Tratamiento farmacológico en comparación con uno no farmacológico.
- Utilización de hipnóticos de acción breve en contraposición a hipnóticos de acción prolongada.

CATEGORÍAS DE INSOMNIO

- El *insomnio transitorio* dura < 3 días y por lo general se debe a un factor ambiental o circunstancial estresante.
- El *insomnio a corto plazo* dura de tres días a tres semanas y por lo general se debe a un factor personal estresante como enfermedad, duelo o problemas de trabajo. Es mejor utilizar los hipnóticos de manera intermitente durante este periodo y el paciente omitirá una dosis después de una a dos noches de tener sueño satisfactorio.
- El *insomnio a largo plazo* es un insomnio que ha persistido por más de tres semanas; no se identifica ningún factor estresante específico.

Insomnio que acompaña a enfermedades psiquiátricas importantes. El insomnio causado por enfermedades psiquiátricas importantes a menudo responde al tratamiento farmacológico específico para esa enfermedad. En los episodios depresivos mayores con insomnio, p. ej., los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que pueden causar insomnio como un efecto secundario, por lo general producirán un mejor sueño debido a que tratan el síndrome depresivo. En los pacientes cuya depresión responde al inhibidor de la recaptación de serotonina, pero que tienen insomnio persistente como un efecto secundario de la medicación, la utilización prudente de trazodona por la noche puede mejorar el sueño y también aumentar el efecto antidepresivo del inhibidor de la recaptación. Sin embargo, se ha de vigilar al paciente por si presenta priapismo, hipotensión ortostática y arritmias.

El control adecuado de la ansiedad en individuos con trastornos de la misma, a menudo produce resolución adecuada del insomnio que los acompaña. El insomnio intenso de pacientes con psicosis aguda debida a esquizofrenia o manía, por lo general responde a antagonistas del receptor de dopamina (capítulos 13 y 16). En esta situación, a menudo se utilizan las benzodiacepinas en forma complementaria para reducir la agitación y mejorar el sueño.

Insomnio que acompaña a otras enfermedades no quirúrgicas. En el insomnio a largo plazo debido a otras enfermedades no quirúrgicas, el tratamiento adecuado del trastorno subyacente, como la cardiopatía congénita, el asma o la EPOC, pueden resolver el insomnio. El control adecuado del dolor en estados que cursan con dolor crónico tratará tanto el dolor como el insomnio y pueden ser innecesarios los hipnóticos. *La atención adecuada a la higiene del sueño, lo que comprende una disminución de la ingesta de cafeína, la abstinencia de alcohol, el ejercicio adecuado y los periodos de sueño y vigilia regulares, a menudo disminuirán el insomnio.*

Insomnio a largo plazo. Los tratamientos no farmacológicos son importantes en todos los pacientes con insomnio a largo plazo. Estos tratamientos comprenden enseñanza sobre la higiene del sueño, capacitación para la relajación y métodos de modificación de la conducta, tales como psicoterapias de restricción de sueño y de control de estímulos.

La utilización de hipnóticos a largo plazo origina una disminución de la eficacia y puede producir insomnio de rebote al suspenderlos. Casi todos los hipnóticos cambian la estructura del sueño. Los barbitúricos disminuyen el sueño REM; las benzodiacepinas disminuyen el sueño no REM de onda lenta y, en menor grado, el sueño REM. Aunque no está clara la importancia de estos hallazgos, está surgiendo un consenso con respecto a que el sueño de onda lenta es muy importante para los procesos de restablecimiento físico. El sueño REM puede ayudar a la consolidación del aprendizaje. El bloqueo del sueño de onda lenta por las benzodiacepinas puede explicar en parte su eficacia decreciente a largo plazo, y también explica su eficacia para bloquear los terrores del sueño como un trastorno del despertar del sueño de onda lenta.

Las benzodiacepinas de acción prolongada pueden causar confusión al siguiente día, en tanto que los fármacos de acción más breve pueden originar ansiedad de rebote. Paradójicamente, los efectos amnésicos agudos de las benzodiacepinas pueden ser la causa de que el paciente comunique que tuvo un sueño reparador. La amnesia anterógrada puede ser más frecuente con el triazolam. No se han de administrar hipnóticos a los pacientes con apnea del sueño, sobre todo del tipo obstructivo, pues estos compuestos disminuyen el tono muscular de las vías respiratorias altas y a la vez reducen la respuesta de despertar a la hipoxia.

Insomnio en pacientes ancianos. Los ancianos, al igual que los niños pequeños, tienden a dormir con un patrón *polifásico* (múltiples episodios de sueño por día), en vez del patrón *monofásico* característico de los adultos más jóvenes. Este patrón dificulta la evaluación del periodo de sueño adecuado. Los cambios en las características farmacocinéticas de los hipnóticos ocurren en los ancianos debido a su menor cantidad de agua corporal, menor función renal y aumento del tejido adiposo corporal, lo que conduce a una semivida más prolongada para las benzodiacepinas. Una dosis que produce sueño agradable y un estado de vigilia adecuado durante el día en el curso de la semana 1, puede producir confusión diurna y amnesia hacia la semana 3 a medida que sigue aumentando la concentración, sobre todo con los hipnóticos de acción prolongada.

ATENCIÓN A LOS PACIENTES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON HIPNÓTICOS. Si se ha utilizado una benzodiacepina con regularidad durante más de dos semanas, se debe reducir su dosis gradualmente en vez de suspenderla en forma brusca. En algunos pacientes que reciben hipnóticos con una semivida breve es más fácil cambiar primero a un hipnótico con una semivida prolongada y luego reducir en forma paulatina la dosificación.

GUÍAS DE PRESCRIPCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO. Los hipnóticos que actúan sobre los receptores $GABA_A$, tales como los hipnóticos benzodiacepínicos y los fármacos más nuevos zolpidem, zopiclona y zaleplón, son preferibles a los barbitúricos pues tienen un mayor índice terapéutico, efectos más pequeños sobre la estructura del sueño y menos potencial de abuso. Los compuestos con una semivida más breve son preferibles en los pacientes con insomnio al inicio del sueño pero sin ansiedad diurna importante, que necesitan funcionar con una eficacia completa durante el día. Estos compuestos también son apropiados para los ancianos debido a que disminuyen el riesgo de caídas y de depresión respiratoria. Las benzodiacepinas con una semivida más prolongada son preferibles en los pacientes que tienen ansiedad diurna importante. Sin embargo, las benzodiacepinas de acción prolongada pueden acompañarse de alteraciones cognitivas al siguiente día o de una alteración cognitiva diurna tardía (después de dos a cuatro semanas de tratamiento), como resultado de la acumulación del fármaco con la administración repetida.

Los compuestos farmacológicos más antiguos como los barbitúricos, el hidrato de cloral y el meprobamato, han de evitarse en el tratamiento del insomnio, ya que tienen un alto potencial de abuso y son peligrosos en sobredosis.

Véase Goodman & Gilman, ***Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

18 capítulo Opioides, analgesia y tratamiento del dolor

El dolor es un componente de prácticamente todos los trastornos clínicos y el tratamiento del dolor es un imperativo clínico principal. Los opioides representan el componente fundamental del tratamiento del dolor, pero dependiendo del estado doloroso, el tratamiento puede comprender antiinflamatorios no esteroides, anticonvulsivos o antidepresivos.

El término *opioide* designa compuestos que tienen una estructura relacionada con productos que contienen el opio derivado de la resina de la adormidera, *Papaver somniferum.* Los opioides comprenden los alcaloides de la planta natural, como la morfina, la codeína, la tebaína y muchos derivados semisintéticos. Un *opioide* es un compuesto que tiene las propiedades funcionales y farmacológicas de un opiáceo. Los opioides endógenos son ligandos naturales para los receptores opioideos que se identifican en los animales. El término *endorfina* se utiliza como sinónimo de *péptidos opioides endógenos* pero también designa un opioide endógeno específico, la β-*endorfina*. Aunque el término *narcótico* originalmente designaba cualquier fármaco que producía narcosis o sueño, la palabra se ha llegado a relacionar con los opioides y a menudo se utiliza en un contexto legal para designar sustancias con potencial de abuso o adictivo.

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Se han identificado varias familias diferentes de péptidos opioides endógenos: principalmente las *encefalinas,* las *endorfinas* y las *dinorfinas* (cuadro 18-1). Estas familias tienen varias propiedades en común:

- Cada una deriva de una proteína precursora distintiva, pre-pro-opiomelanocortina (pre-POMC), preproencefalina y preprodinorfina, respectivamente, codificadas por un gen correspondiente.
- Cada precursor está sujeto a procesos complejos de degradación (desdoblamientos) por enzimas tripsinoides distintivas, y a una serie de modificaciones postraduccionales que originan la síntesis de múltiples péptidos, algunos de los cuales son activos.
- La mayor parte de los péptidos opioides con actividad en un receptor comparten la secuencia amino-terminal común de Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met o Leu) seguida de diversas extensiones C-terminal que generan péptidos de cinco a 31 residuos; las endomorfinas, con diferentes secuencias terminales, son excepciones.

Los precursores de péptidos opioides son una familia diversa (figura 18-1). El principal péptido opioide derivado de *POMC* es el *agonista opioideo potente, endorfina* β. La secuencia de *POMC* también es procesada para formar diversos péptidos no opioides como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante del melanocito (α-MSH) y la ipotropina β (β-LPH). Aunque la endorfina β contiene la secuencia de la met-encefalina en su término amino, no es convertida en este péptido. La *proencefalina* contiene múltiples copias de *met-encefalina*, así como una sola copia de *leu-encefalina.* La *prodinorfina* contiene tres péptidos de diferentes longitudes todos los cuales comienzan con la secuencia leu-encefalina: *dinorfina A*, *dinorfina B* y *neoendorfina. El péptido nociceptina* u *orfanina FQ* (ahora denominado N/OFQ) comparte una similitud estructural con la dinorfina A.

Las *endomorfinas* pertenecen a una nueva familia de péptidos que comprenden: *endomorfina-1* (Tir-Pro-Trp-Phe-NH_2) y *endomorfina-2* (Tir-Pro-Phe-Phe-NH_2), las abreviaturas de aminoácidos no se traducen. Las endomorfinas tienen una estructura atípica y muestran selectividad hacia el receptor opioideo μ. *Se han de resaltar varios puntos:*

- No todas las células que elaboran un precursor de prohormona de opioide almacenan y liberan la misma mezcla de péptidos opioides; esto se debe al procesamiento diferente secundario a variaciones del complemento celular de peptidasas que producen y degradan los fragmentos opioides activos.
- El procesamiento de estos péptidos es alterado por las demandas fisiológicas, lo que conduce a la liberación de una mezcla diferente de péptidos modificados postraducción por una determinada célula en condiciones diferentes.
- Los péptidos opioides se hallan en el plasma y reflejan la liberación de sistemas secretores como la hipófisis y las suprarrenales que no reflejan la liberación neuraxial. A la inversa, las concentraciones de estos péptidos en el cerebro y la médula espinal y en el líquido cefalorraquídeo (CSF) se originan en sistemas neuraxiales y no en sistemas periféricos.

Cuadro 18-1

Péptidos opioides endógenos.

LIGANDOS OPIOIDEOS	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Met-encefalina (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**)	++	+++	
Leu-encefalina (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**)	++	+++	
β-Endorfina (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Met** -Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu)	+++	+++	
Dinorfina A (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln)	++		+++
Dinorfina B (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu** -Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr)	+	+	+++
α-Neoendorfina (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu** -Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys)	+	+	+++
Endomorfina-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2)	+++		
Nociceptina (orfanina FQ) (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln)	–	–	–

+, agonista; –, antagonista. + < ++ < +++ de potencia.
Fuente: Reproducido con autorización de Raynor K. et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. Mol Pharmacol, 1994;45:330-334.

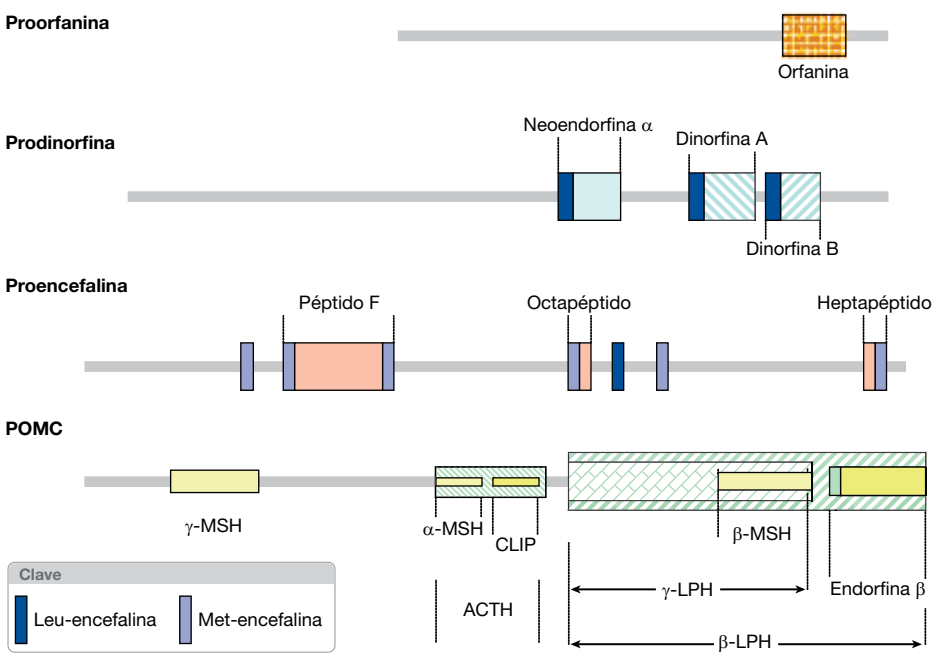


Figura 18-1 *Precursores de péptidos.* (Reproducido con autorización de Akil H., Owens C., Gustein H., *et al.* Endogenous opioids: Overview and current issues. *Drug Alcohol Depend*, 1998;51:127-140. Copyright © Elsevier.)

RECEPTORES OPIOIDEOS

Los tres receptores opioideos —μ, δ y κ (MOR, DOR y KOR)– pertenecen a la familia de GPCR de la rodopsina (capítulo 3) y comparten homologías de secuencia considerables (55 a 58%). Se han producido agonistas muy selectivos que muestran afinidad específica por el punto de unión respectivo (p. ej., DAMGO para μ, DPDPE para δ y U-50,488, y U-69,593 para κ) (cuadro 18-2). Los antagonistas de utilización frecuente (cuadro 18-3) son los análogos cíclicos de la somatostatina como CTOP como un antagonista del receptor μ, un derivado de la naloxona llamado naltrindol como un antagonista de receptor δ, y un derivado bivalente de la naltrexona llamado nor-binaltorfimina (nor-BNI) como un antagonista del receptor κ.

En la membrana, los receptores opioideos pueden formar homodímeros y heterodímeros. La dimerización puede alterar las propiedades farmacológicas de los receptores respectivos. Existen variantes de empalme dentro de cada una de las tres familias de receptores opioideos, y este empalme alternativo de transcriptos de receptor puede ser crucial para la diversidad de los receptores opioideos. Dada la importancia funcional de los componentes intracelulares de los GPCR, no es sorprendente que existan diferencias importantes para las isoformas de receptor por lo que respecta a la activación de la proteína G provocada por agonistas y la interiorización del receptor.

Una proteína similar al receptor opioideo (ORL1 o NOP) fue clonada con base en su homología estructural (48 a 49% de identidad) con otros miembros de la familia de receptores opioideos; está acoplada a la proteína G, tiene un ligando endógeno (nocicepción/orfanina, FQ: N/OFQ), pero no despliega las características farmacológicas de un opioide.

Cuadro 18-2

Agonistas opioideos.

LIGANDOS OPIOIDEOS	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanilo	+++		
Hidromorfona	+++		+
Levorfanol	+++		
Metadona	+++		
Morfina[a]	+++		+
Sufentanilo	+++	+	+
DAMGO[a] ([D-Ala^2,MePhe^4,Gly(ol)^5] encefalina)	+++		
DPDPE[b] ([D-Pen^2,D-Pen^5] encefalina)		++	
[D-Ala^2,Glu^4] deltorfina		++	
DSLET ([D-Ser^2,Leu^5] encefalina-Thr^6)	+	++	
SNC80		++	
Bremazocina	+++	++	+++
Buprenorfina	P		– –
Butorfanol	P		+++
Etilcetociclazocina	P	+	+++
Nalbufina	– –		++
Espiradolina[c]	+		+++
U50,488[c]			+++
U69,593[c]			+++

+, agonista; –, antagonista; P, agonista parcial. + < ++ < +++ en potencia.
[a] Preferencia prototípica por μ-. [b] Preferencia prototípica por δ-. [c] Preferencia prototípica por κ-.
Fuente: Reproducido con autorización de Raynor K. et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. Mol Pharmacol, 1994;45:330-334.

Cuadro 18-3

Antagonistas opioideos.

LIGANDOS OPIOIDEOS	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Naloxona[a]	– – –	–	– –
Naltrexona[a]	– – –	–	– – –
CTOP[b]	– – –		
Diprenorfina	– – –	– –	– – –
β-Funaltrexarnina[b,c]	– – –	–	++
Naloxonazina	– – –	–	–
nor-Binaltorfimina	–	–	– – –
Naltrindol[d]	–	– – –	–
Naloxona benzoilhidrazona	– – –	–	–

+, agonista; –, antagonista. – < – – < – – – en potencia.
[a]Ligando universal. [b]Preferencia prototípica por μ-. [c]Ligando irreversible. [d]Preferencia prototípica por δ-.
Fuente: Reproducido con autorización de Raynor K. et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. Mol Pharmacol, 1994;45:330-334.

SEÑALIZACIÓN DE RECEPTOR OPIOIDEO

Los receptores μ, δ y κ se acoplan a través de sus proteínas G_i/G_o sensibles a la toxina de *B. pertussis* (pero en ocasiones a G_s O G_z). Tras la activación de receptor, el acoplamiento de G_i/G_o produce un gran número de fenómenos intracelulares, lo que comprenden:

- Inhibición de la actividad de adenilato ciclasa.
- Reducción de la apertura de los conductos de Ca^{2+} con control por voltaje (reduce la liberación de neurotransmisor de las terminales presinápticas).
- La estimulación de la corriente de K^+ a través de varios conductos incluidos los conductos de potasio rectificadores hacia el interior y activados por proteína G (GIRK) (hiperpolariza e inhibe las neuronas postsinápticas).
- Activación de PKC y PLC_β.

CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ACTIVACIÓN, AGUDA Y CRÓNICA, DE RECEPTORES OPIOIDEOS

La pérdida del efecto con la exposición a los opioides ocurre en intervalos a corto y a largo plazos.

INTERIORIZACIÓN. Los receptores μ y δ pueden experimentar una interiorización rápida mediada por agonista a través de una vía endocítica característica, mediada por arrestina β, en tanto que los receptores κ no se interiorizan después de la exposición prolongada al agonista. La interiorización de los receptores μ y δ puede inducirse en forma diferencial como una función de la estructura del ligando.

DESENSIBILIZACIÓN. Cuando hay una activación transitoria (minutos a horas), ocurre tolerancia aguda o desensibilización que es específica para ese receptor y desaparece durante un periodo paralelo a la eliminación del agonista. La desensibilización a corto plazo probablemente conlleva fosforilación de los receptores lo que produce un desacoplamiento del receptor y su proteína G o interiorización del receptor.

TOLERANCIA. Aquí la tolerancia designa una disminución en la eficacia evidente de un fármaco con la administración continua o repetida del agonista (días a semanas), que, después de la eliminación del agonista, desaparece en el curso de varias semanas. Esta tolerancia se refleja por una reducción en el efecto máximo alcanzable o un cambio a la derecha en la curva dosis-efecto. Esta pérdida del efecto con exposición persistente a un agonista opioideo tiene varias propiedades clave:

- Diferentes respuestas fisiológicas presentan tolerancia con distinta rapidez. Por consiguiente, a nivel de sistemas y órganos, algunos puntos terminales muestran la aparición de escasa o nula tolerancia (miosis pupilar), otros muestran tolerancia moderada (estreñimiento, vómito, analgesia, sedación) y algunos más muestran tolerancia rápida (euforígena).
- En general, los agonistas opiáceos de una determinada clase típicamente mostrarán una menor respuesta en un sistema que se vuelve tolerante a otro compuesto de esa clase (p. ej., tolerancia cruzada entre los agonistas μ, como la morfina y el fentanilo). Esta tolerancia cruzada no es consistente ni completa, y por tanto constituye la base del cambio entre los fármacos opioides en el tratamiento clínico.

DEPENDENCIA. La dependencia representa un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico de clase de receptor y de fármaco producido por el cese de la exposición al fármaco (p. ej., por la abstinencia al fármaco) o la administración de un antagonista (p. ej., naloxona). A nivel de órgano y sistema, la abstinencia se manifiesta por impulsos eferentes somatomotores y autonómicos importantes (que se refleja en agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar y liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y adrenomedulares) y por síntomas afectivos (disforia, ansiedad y depresión).

ADICCIÓN. La adicción es un patrón de conducta que se caracteriza por la utilización compulsiva de un fármaco. Los efectos positivos y recompensadores de los opioides se consideran el componente que favorece el inicio de la utilización recreativa de los opioides. Esta propiedad de recompensa positiva está sujeta a la aparición de tolerancia. Dado el carácter aversivo de los síntomas de abstinencia, la evitación y el alivio de los síntomas de abstinencia puede convertirse en la motivación principal para la administración compulsiva de la droga. La dependencia a las drogas *no* es sinónimo de adicción a las drogas. La tolerancia y la dependencia son respuestas fisiológicas que se observan en todos los pacientes pero no son indicios pronosticadores de adicción (capítulo 24). Por ejemplo, el dolor por cáncer a menudo precisa tratamiento prolongado con dosis elevadas de opioides, lo que origina tolerancia y dependencia. Sin embargo, la adicción en este contexto se considera poco usual.

MECANISMOS DE TOLERANCIA/DEPENDENCIA-ABSTINENCIA. Los mecanismos subyacentes a la tolerancia crónica y la dependencia/abstinencia son debatibles. Hay varios tipos de fenómenos que pueden contribuir.

Destino del receptor. La desensibilización aguda o la interiorización de receptor pueden desempeñar una función en el inicio de la tolerancia crónica pero no es suficiente para explicar los cambios persistentes que se observan con la exposición crónica. Por consiguiente, la morfina a diferencia de otros agonistas μ, no favorece la interiorización del receptor μ o la fosforilación y desensibilización del receptor. La desensibilización y la regulación por decremento del receptor son específicas de agonista. La endocitosis y el secuestro de receptores no siempre originan degradación del receptor pero también pueden ocasionar desfosforilación y reciclamiento del receptor a la superficie de la célula. Por consiguiente, la tolerancia al opioide puede no estar relacionada con la desensibilización del receptor sino más bien con una falta de desensibilización. Los agonistas que rápidamente interiorizan receptores opioideos también desensibilizarían rápidamente la señalización, pero esta desensibilización al menos en parte sería reajustada por el reciclamiento de receptores opioideos "reactivados".

Adaptación de los mecanismos de señalización intracelular en las neuronas portadoras de receptores opioideos. El acoplamiento de MOR a los efectores celulares, tales como la inhibición de la adenilato ciclasa, la activación de los conductos del potasio de rectificación hacia el interior, la inhibición de las corrientes de calcio y la inhibición de la liberación terminal de transmisores demuestra el desacoplamiento funcional de la ocupación del receptor con la función efectora. Es importante que el efecto opioideo crónico inicie el cambio contra regulador adaptativo. El mejor ejemplo de tales procesos contra reguladores celulares es el incremento de rebote que ocurre en las concentraciones de AMP cíclico en las células y que es producido por la "superactivación" de la adenilato ciclasa y la regulación por incremento de la cantidad de enzima.

Contra adaptación a la concentración en el sistema. Con la exposición crónica a los opioides, hay una pérdida del efecto del fármaco; esto puede reflejar una mayor excitabilidad de la relación regulada. Por consiguiente, la tolerancia a la acción analgésica de los opioides μ administrados en forma crónica puede originar una activación de las vías bulboespinales que aumentan la excitabilidad de los enlaces de transmisión del dolor en el asta dorsal de la médula. Con la exposición crónica a los opioides, la ocupación del receptor opioideo dará por resultado la activación de PKC, la cual puede fosforilar y, por consiguiente, intensificar la activación de los receptores de glutamato NMDA locales (capítulo 14). Estos receptores son mediadores de un estado facilitado que conduce a un incremento del procesamiento del dolor en la médula. El bloqueo de estos receptores al menos en parte puede atenuar la pérdida de la eficacia analgésica con la exposición continuada al opioide. Estas hipótesis de contra-adaptación a la concentración en el sistema representan mecanismos que pueden aplicarse a sistemas específicos (p. ej., modulación del dolor) pero no necesariamente a otros (p. ej., sedación o miosis).

EFECTOS DE OPIOIDES DE APLICACIÓN CLÍNICA

Los opioides, dependiendo de sus especificidades de receptor, producen diversos efectos compatibles con el papel que desempeñan los órganos y sistemas a los cuales se asocian los receptores. Aunque la aplicación clínica primaria de los opioides es por sus propiedades analgésicas, producen otra serie de efectos. Esto no es sorprendente en vista de la amplia distribución de los receptores opioides en el cerebro y la periferia.

ANALGESIA. Los fármacos morfínicos producen *analgesia*, *somnolencia* y *euforia* (cambios en el estado de ánimo y obnubilación). Cuando se administran dosis terapéuticas de morfina a los pacientes con dolor, refieren que el dolor es menos intenso o que desaparece por completo. Además del alivio de la ansiedad, algunos pacientes pueden presentar euforia. La analgesia a menudo ocurre sin pérdida del conocimiento, aunque es frecuente la somnolencia. La morfina a estas dosis no tiene actividad anticonvulsiva y por lo general no produce voz farfullante, labilidad emocional o incoordinación motriz importante. Cuando la morfina en una dosis analgésica se administra a personas normales sin dolor, los pacientes pueden referir que la sensación que produce el fármaco es francamente desagradable. Puede haber somnolencia, dificultad cognitiva, apatía y disminución de la actividad física. A medida que aumenta la dosis, se vuelven más acentuados los efectos subjetivos, analgésicos y tóxicos, incluida la depresión respiratoria. El alivio del dolor por los opioides morfínicos es selectivo por cuanto no resultan afectadas otras modalidades sensoriales, como el tacto leve, la propriocepción y el sentido de las temperaturas moderadas. Las dosis bajas de morfina producen reducciones en la afectividad pero no en la intensidad efectiva pero no percibida del dolor. El dolor sordo continuado (como el que se genera por la lesión de los tejidos y la inflamación) se alivia con más eficacia que el dolor intermitente agudo (incidente), como el que produce el movimiento de una articulación inflamada, pero con dosis suficientes de opioide es posible aliviar incluso el dolor penetrante más intenso como el que acompaña al cólico renal o biliar agudo.

ESTADOS DOLOROSOS Y MECANISMOS SUBYACENTES A LOS DIFERENTES ESTADOS DOLOROSOS

Nocicepción aguda. La activación aguda de las pequeñas fibras aferentes sensoriales con umbral elevado (Aδ y fibras C) generan impulsos transitorios hacia la médula espinal, lo cual, a su vez, conduce a la activación de neuronas que se proyectan hacia el lado contralateral al tálamo y de allí hacia la corteza somatosensorial. Una proyección espinofugal paralela ocurre hacia el tálamo medial y de allí a la corteza cingulada anterior, parte del sistema límbico. Los impulsos eferentes producidos por la activación aguda de este sistema ascendente bastan para evocar la comunicación de dolor. Ejemplos de estos estímulos son una taza de café caliente, la punción con una aguja o una incisión.

Lesión de tejidos. Después de la lesión de tejidos o la inflamación local (p. ej., una quemadura local en la piel, odontalgia, articulación reumatoidea) se origina un estado de dolor persistente que se caracteriza por una sensación de ardor, pulsátil o de dolorimiento y una respuesta anormal al dolor (hiperalgesia) y puede ser desencadenada por estímulos por lo demás inocuos o ligeramente aversivos (agua tibia sobre una quemadura solar; extensión moderada de una articulación lesionada). Este dolor suele reflejar los efectos de factores activos (tales como prostaglandinas, bradicininas, citocinas e iones H^+, entre muchos mediadores) liberados hacia la zona de la lesión y que tienen la capacidad de activar la terminal de las pequeñas aferentes de umbral alto (fibras Aδ y C) y reducir la intensidad del estímulo necesaria para activar estas aferentes sensoriales (sensibilización periférica). Además, el tráfico aferente persistente iniciado por la lesión da por resultado la activación de las cascadas facilitadoras medulares, lo que genera más impulsos al cerebro proveniente de cualquier impulso aferente determinado. Se considera que esta facilitación subyace a los estados hiperalgésicos. Tal dolor desencadenado por la lesión de los tejidos suele designarse como dolor "nociceptivo" (figura 18-2). Ejemplos de estos estados serían una quemadura, después de una incisión, abrasión de la piel, inflamación de la articulación y una lesión musculoesquelética.

Lesión de nervios. La lesión del nervio periférico genera cambios anatómicos y bioquímicos complejos en el nervio y en la médula espinal que inducen a las disestesias espontáneas (dolor súbito, punzante) y alodinia (al tacto leve duele). Este estado doloroso por lesión del nervio puede no depender de la activación de las aferentes pequeñas, pero puede ser iniciado por aferentes sensoriales con bajo umbral (p. ej., fibras Aβ). Estas lesiones nerviosas originan la aparición de actividad ectópica en neuromas formados por la lesión nerviosa y los ganglios de la raíz dorsal de los axones lesionados así como por la reorganización del asta dorsal, como la que ocurre en los impulsos aferentes con bajo umbral transportados por las fibras Aβ que evocan un estado doloroso. Son ejemplos de estos fenómenos que producen lesión nerviosa el traumatismo o la compresión del nervio (síndrome del túnel del carpo) la quimioterapia (como la antineoplásica) diabetes y en estados postherpéticos (herpes). Se dice que estos estados dolorosos son neuropáticos (figura 18-3). Muchos síndromes de dolor crónico, como los que se encuentran en el cáncer, suelen representar una combinación de estos mecanismos inflamatorios y neuropáticos. Aunque el dolor nociceptivo por lo general responde a los analgésicos opioides, el dolor neuropático suele considerarse que responde menos bien a opioides y analgésicos.

Dimensiones sensoriales frente a afectivas. Cuando el dolor no evoca sus respuestas habituales (ansiedad, temor, pánico y sufrimiento), la capacidad de un paciente para tolerar el dolor puede aumentar bastante, incluso cuando la capacidad para percibir la sensación está relativamente intacta. Sin embargo, resulta claro que la alteración de la reacción emocional a estímulos dolorosos no es el único mecanismo de la analgesia. Por consiguiente, la administración intra-

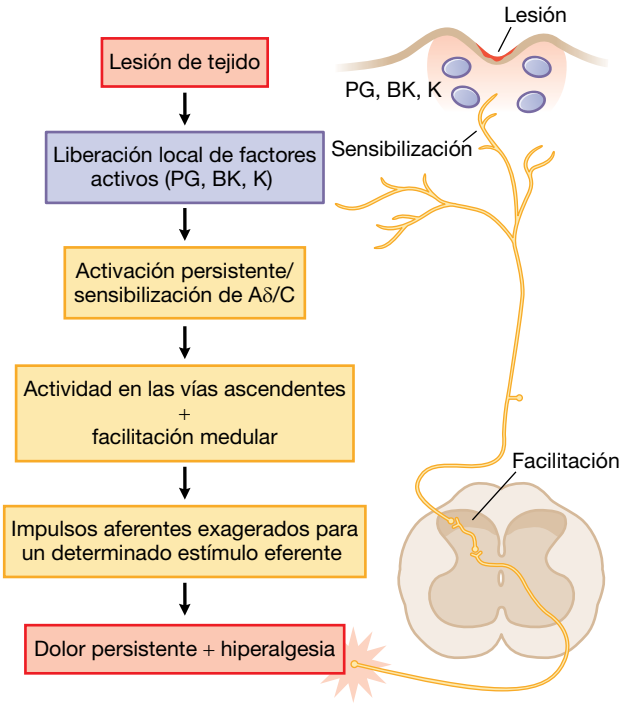


Figura 18-2 *Mecanismos de nocicepción desencadenada por lesión de tejidos.*

tecal de opioides puede producir analgesia secundaria profunda sin ocasionar alteraciones importantes de la función motriz o sensorial o los efectos subjetivos.

MECANISMO DE ANALGESIA PROVOCADA POR OPIOIDES. Las acciones analgésicas de los opioides después de la administración sistémica representan acciones en el cerebro, la médula espinal y en algunos casos en la periferia.

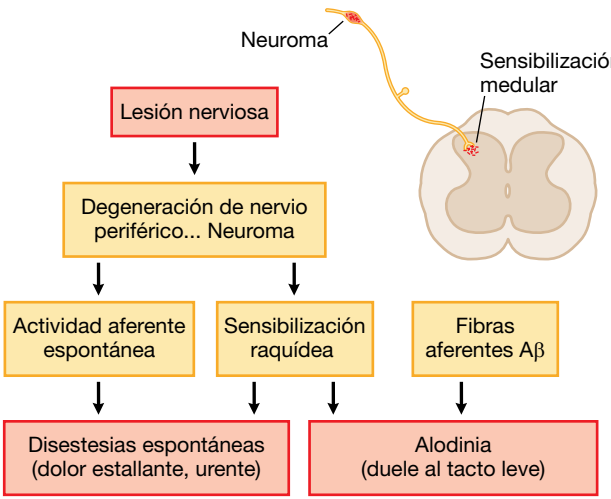


Figura 18-3 *Mecanismos de nocicepción desencadenada por lesión de nervios.*

Acciones supramedulares. Las microinyecciones de morfina en la sustancia gris periacueductal (PAG) mesencefálica bloquearán las respuestas nociceptivas; la naloxona contrarrestará estos efectos. Existen varios mecanismos por los cuales los opioides con una acción limitada a la PAG pueden alterar la transmisión nociceptiva. Éstos se resumen en la figura 18-4. Los agonistas de MOR bloquean la liberación del transmisor inhibidor GABA de los sistemas PAG tónicamente activos que regulan la actividad en las proyecciones al bulbo raquídeo. Las proyecciones de PAG al bulbo raquídeo activan la liberación bulbomedular de NE y 5HT al nivel del asta dorsal de la médula. Esta liberación puede atenuar la excitabilidad del asta dorsal. Es interesante que esta organización de PAG también pueda incrementar la excitabilidad del rafe dorsal y el locus ceruleus del cual se originan las proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas ascendentes hacia el proencéfalo límbico.

Acción de opioides sobre la médula espinal. Una acción local de los opioides en la médula espinal deprimirá en forma selectiva la descarga de neuronas del asta dorsal de la médula desencadenada por fibras nerviosas aferentes pequeñas (umbral alto) pero no grandes (umbral bajo). La administración intratecal de opioides en los animales que van desde los ratones hasta el ser humano atenuarán de manera fiable la respuesta del organismo a diversos estímulos somáticos y viscerales que por lo demás desencadenan estados dolorosos. La unión específica de los opioides y la proteína receptora están limitadas en su mayor parte a la sustancia gelatinosa del asta dorsal superficial, la región en la cual las pequeñas aferentes sensoriales de umbral alto muestran su terminación principal. Una proporción importante de estos receptores opioides se relaciona con pequeñas fibras C aferentes primarias peptidérgicas; el resto se localiza en las neuronas locales del asta dorsal.

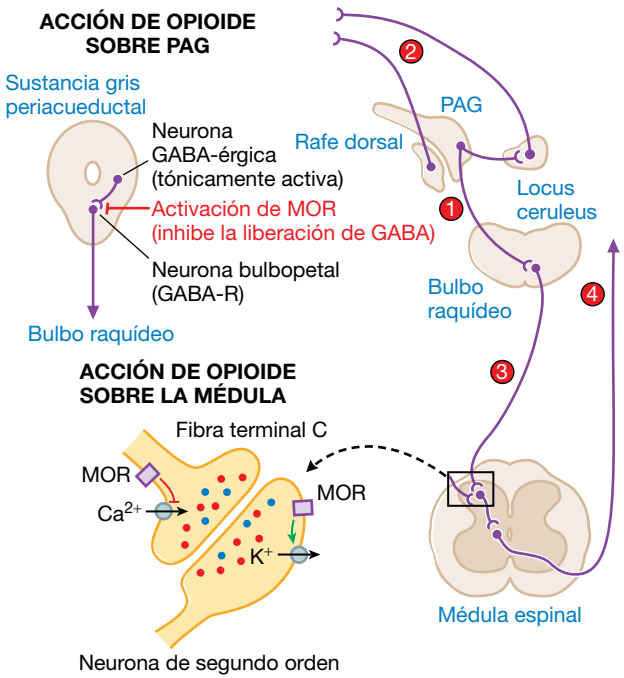


Figura 18-4 *Mecanismos de acción de opioides en la producción de la analgesia. Arriba a la izquierda:* esquema de la organización de la acción de opioides en la sustancia gris periacueductal. *Arriba a la derecha:* vías sensibles a los opioides en las acciones sobre PAG μ de opioide bloquea la liberación de GABA de los sistemas tónicamente activos que por lo demás regulan las proyecciones hacia el bulbo raquídeo (1), lo que conduce a una activación de los impulsos eferentes de PAG y da por resultado activación del proencéfalo (2) y de los receptores de monoamina medulares (3) que regulan las proyecciones de la médula espinal (4), lo que proporciona impulsos sensoriales aferentes hacia los centros superiores y el estado de ánimo. *Abajo a la izquierda:* esquema de sinapsis aferente primaria con neurona de segundo orden del asta dorsal de la médula, que muestra receptores opioides presinápticos y postsinápticos acoplados a conductos de Ca^{2+} y K^+, respectivamente. La unión a receptor opioideo tiene una alta expresión en el asta dorsal superficial de la médula espinal (sustancia gelatinosa). Estos receptores tienen una ubicación presináptica en las terminales de las aferentes primarias pequeñas (fibras C) y postsináptica en las neuronas de segundo orden. En la zona presináptica, la activación de MOR bloquea la apertura del conducto del calcio sensible a voltaje, que por lo demás inicia la liberación de transmisor. En la porción postsináptica, la activación de MOR intensifica la apertura de los conductos del potasio, lo que genera hiperpolarización. Por consiguiente, un agonista opioideo que actúe en estos sitios atenúa la excitación de la neurona de segundo orden que desencadenan los impulsos aferentes.

Los opiáceos raquídeos reducen la liberación de péptidos transmisores de las aferentes primarias como la sustancia P contenida en las aferentes pequeñas. La acción presináptica corresponde a la propiedad de los opiáceos de evitar la apertura de los conductos del calcio sensibles a voltaje, evitando de esta manera la liberación de transmisor. Una acción postsináptica se demuestra por la capacidad de los opiáceos para bloquear la excitación de las neuronas del asta dorsal directamente desencadenada por el glutamato, lo que refleja una activación directa de las neuronas de proyección del asta dorsal. La activación de los conductos del potasio en estas neuronas postsinápticas, que conduce a la hiperpolarización, es compatible con una inhibición postsináptica directa. La capacidad conjunta de los opiáceos raquídeos para reducir la liberación de neurotransmisores excitadores de las fibras C y disminuir la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal se considera que contribuye al efecto potente y selectivo de los opioides sobre el procesamiento nociceptivo medular. Diversos opioides administrados en la médula espinal (por vía intratecal o epidural) pueden originar una analgesia potente que se revierte con dosis bajas de naloxona sistémica.

Acción periférica. La aplicación directa de opioides en un nervio periférico puede, de hecho, producir una acción parecida a la de un anestésico local en altas concentraciones, pero ésta no es reversible con naloxona y se considera que refleja una acción "inespecífica". Por el contrario, la inyección directa de estos compuestos en zonas periféricas han demostrado que en estados inflamatorios, en los que hay un aumento de la sensibilidad terminal que conduce a una respuesta acentuada de dolor (p. ej., hiperalgesia), la acción local de los opioides puede ejercer un efecto normalizante sobre los umbrales intensificados. No se sabe si los efectos son únicamente sobre la terminal aferente, si el opioide actúa sobre las células inflamatorias que liberan productos que sensibilizan la terminación nerviosa, o ambas cosas a la vez.

ALTERACIONES AFECTIVAS Y PROPIEDADES DE RECOMPENSA. Los mecanismos por los cuales los opioides producen euforia, tranquilidad y otras alteraciones del estado de ánimo (incluidas las propiedades de recompensa) son complejos y no se han aclarado del todo. Los sistemas neurales que median el reforzamiento opioideo se superponen, pero son diferentes, a los que intervienen en la dependencia física y la analgesia. Los datos relativos a la conducta y farmacológicos señalan una función fundamental del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico que se proyecta al núcleo accumbens (NAc) en la recompensa y la motivación inducida por el fármaco (figura 18-5).

RESPIRACIÓN. Aunque fácilmente se demuestran los efectos en la respiración, la depresión respiratoria clínicamente importante raras veces ocurre con las dosis analgésicas usuales si no hay otras variables contribuyentes (descritas en las siguientes secciones). Sin embargo, cabe hacer hincapié en que la *depresión respiratoria representa la principal causa de morbilidad consecutiva al tratamiento con opioides.* En el ser humano, la muerte por intoxicación con opioides casi siempre se debe a paro respiratorio u obstrucción respiratoria. Los opioides deprimen todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen minuto e intercambio corriente) y produce respiración irregular y no periódica. El volumen respiratorio reducido se debe principalmente a una frecuencia respiratoria más lenta; con las cantidades tóxicas de opioides, la frecuencia puede disminuir a tres o cuatro respiraciones por minuto. En consecuencia, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la reserva respiratoria, depresión respiratoria preexistente, hipoxia, o hipercapnia para evitar la apnea debida a una disminución en el estímulo respiratorio que coincide con un aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Aunque la depresión respiratoria no se considera un efecto terapéutico favorable de los opioides, se utiliza su capacidad para deprimir el estímulo respiratorio como una ventaja terapéutica para tratar la disnea la cual da por resultado, por ejemplo, en pacientes con COPD, agitación extrema, malestar y jadeo; asimismo, los opioides se utilizan en pacientes que necesitan ventilación artificial.

Los opioides morfínicos deprimen la respiración a través de los receptores μ y los receptores δ en parte por un efecto depresor directo sobre la generación del ritmo. Una propiedad clave de los efectos de los opiáceos sobre la respiración es la depresión de la respuesta ventilatoria a un aumento del CO_2. Los opioides también deprimirán la ventilación originada por lo demás por la hipoxia a través de un efecto sobre los quimiorreceptores carotídeos y del cuerpo aórtico. Lo que es importante, en el caso de los opioides, es que la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores todavía puede ser eficaz cuando los opioides han disminuido la reactividad a CO_2, y la inhalación de O_2 puede eliminar el impulso residual que resulta del incremento de la PO_2 y producir apnea. Además del efecto sobre el ritmo respiratorio y la quimiosensibilidad, los opioides pueden tener efectos mecánicos en la función respiratoria al aumentar la rigidez de la pared torácica y disminuir la permeabilidad de las vías respiratorias altas.

FACTORES QUE EXACERBAN LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA PROVOCADA POR LOS OPIOIDES. Se reconoce que una serie de factores aumentan el riesgo de depresión respiratoria relacionada con los opioides incluso en dosis terapéuticas, a saber:

- ***Otros fármacos.*** La combinación de opioides con otros fármacos depresores, como anestésicos generales, tranquilizantes, alcohol, o sedantes-hipnóticos, produce depresión aditiva de la actividad respiratoria.
- ***Sueño.*** El sueño natural disminuye la sensibilidad del centro medular al CO_2 y los efectos depresores de la morfina y el sueño son por lo menos aditivos. Se considera que la apnea del sueño obstructiva es un factor de riesgo importante para aumentar la probabilidad de depresión respiratoria mortal.
- ***Edad.*** Los recién nacidos pueden mostrar depresión respiratoria importante y desaturación; y esto puede resultar evidente en las calificaciones de Apgar más bajas cuando se administran los opioides por vía paren-

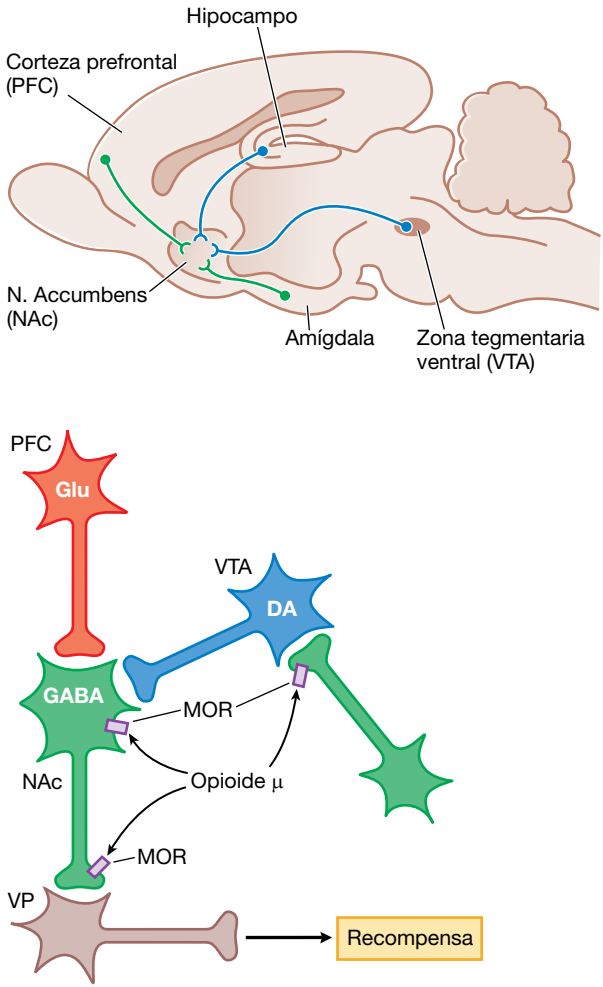


Figura 18-5 *Vías esquemáticas subyacentes a las propiedades de recompensa de los opioides. Esquema superior:* este corte sagital del cerebro de la rata muestra impulsos de DA y GABA de la zona tegmentaria ventral (VTA) y la corteza prefrontal (PFC), respectivamente, hacia el núcleo acumbens (NAc). *Esquema inferior:* las neuronas están marcadas con sus neurotransmisores primarios. A nivel celular, los agonistas de MOR reducen la excitabilidad y la liberación de transmisores en los lugares indicados al inhibir la afluencia de calcio e intensificar la corriente de potasio (véase figura 18-4). Por consiguiente, la inhibición inducida por opiáceo en VTA sobre las interneuronas GABA-érgicas o en NAc reduce la inhibición mediada por GABA y aumenta los impulsos eferentes del núcleo pálido ventral (VP), lo que al parecer se correlaciona con un estado de reforzamiento positivo (recompensa intensificada).

teral a las mujeres en las primeras 2 a 4 h del parto debido al transporte trasplacentario de los opioides. Los pacientes ancianos tienen más riesgo de depresión debido a una disminución de la elasticidad pulmonar, rigidez de la pared torácica y disminución de la capacidad vital.

- ***Enfermedad.*** Los opioides pueden ocasionar una acción depresiva mayor en pacientes con enfermedades cardiopulmonares o renales crónicas, ya que pueden manifestar una desensibilización de la respuesta a un aumento del CO_2.
- ***COPD.*** La depresión intensificada también puede notarse en pacientes con COPD y apnea del sueño consecutiva a una disminución del estímulo hipóxico (aunque la morfina puede aliviar el jadeo en la COPD en etapa tardía por este mecanismo).
- ***Alivio del dolor.*** El dolor estimula la respiración; la abolición del trastorno doloroso (como en el caso de la analgesia producida por la aplicación terapéutica del opioide) reducirá el estímulo ventilatorio y originará una depresión respiratoria evidente.

La depresión respiratoria producida por cualquier agonista opioideo puede contrarrestarse fácilmente mediante la administración de un antagonista opioideo. La neutralización de un antagonista opioideo en el paciente somnoliento se considera indicativa de una somnolencia mediada por opioide. Es importante recordar que casi todos los antagonistas opioideos tienen una duración relativamente corta en comparación con un agonista como la morfina o la metadona y puede ocurrir "renarcotización" mortal si no se tiene vigilancia.

EFECTOS NEUROENDOCRINOS. La regulación de liberación de hormonas y factores por la hipófisis está sujeta a la regulación compleja de receptores opioideos en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). En términos generales, los opioides morfínicos bloquean la liberación de un gran número de hormonas del eje HPA.

Hormonas sexuales. En los hombres, el tratamiento agudo con opioides reduce el cortisol, la testosterona y las gonadotrofinas en plasma. La inhibición de la función suprarrenal se refleja en una disminución de la producción de cortisol y de andrógenos suprarrenales (dihidroepiandrosterona, DHEA). En las mujeres, la morfina originará además la liberación más baja de LH y FSH. Tanto en varones como en mujeres, el tratamiento prolongado puede originar endocrinopatías, tales como hipogonadismo hipogonadotrófico. En los hombres esto puede ocasionar disminución de la libido y, con la exposición prolongada, reducción de las características sexuales secundarias. En las mujeres estas exposiciones se asocian a irregularidades del ciclo menstrual. Estos cambios son reversibles con la eliminación del opioide.

Prolactina. La liberación de prolactina por la adenohipófisis está sujeta al control inhibidor de la dopamina liberada por neuronas del núcleo arqueado. Los agonistas de MOR actúan en la región presináptica en las terminales nerviosas liberadoras de dopamina para inhibir la liberación de ésta y así incrementar la prolactina plasmática.

Hormona antidiurética y oxitocina. Los agonistas de KOR inhiben la liberación de oxitocina y la hormona antidiurética (y producen diuresis intensa). Cabe hacer notar que fármacos como la morfina pueden originar una hipotensión consecutiva a la liberación de histamina y esto, en sí, favorecería la liberación de ADH.

MIOSIS. Los agonistas de MOR inducen a la constricción pupilar (miosis) en el estado de vigilia y bloquean el reflejo de la dilatación pupilar durante la anestesia. Los impulsos parasimpáticos eferentes son regulados localmente por interneuronas GABA-érgicas. Se considera que los opioides bloquean la inhibición GABA-érgica mediada por interneuronas.

OTROS EFECTOS

CRISIS DE EPILEPSIA Y CONVULSIONES. En niños mayores y en adultos, las dosis moderadamente más altas de opioides producen una lentificación de las ondas del electroencefalograma. En el recién nacido, se ha demostrado que la morfina produce una actividad epileptiforme y en ocasiones actividad epiléptica. Es muy seguro que varios mecanismos intervengan en estas acciones excitadoras, a saber:

- *Inhibición de interneuronas inhibidoras.* Los fármacos morfínicos excitan a determinados grupos de neuronas, sobre todo células piramidales del hipocampo, probablemente por la inhibición de la liberación de GABA por interneuronas.
- *Efectos estimuladores directos.*
- *Acciones mediadas por receptores no opioideos.* Los metabolitos de varios opioides (morfina-3-glucurónido-normeperidina) se han implicado en la actividad epiléptica.

TOS. La morfina y opioides afines deprimen el reflejo de la tos por lo menos en parte a través de un efecto directo sobre un centro de la tos en el bulbo raquídeo y esto puede lograrse sin modificar la función protectora de la glotis. La tos es un reflejo protector desencadenado por la estimulación de las vías respiratorias. Implica la expresión rápida de aire contra una glotis transitoriamente cerrada.

NAÚSEA Y VÓMITO COMO EFECTOS SECUNDARIOS. Las náuseas y los vómitos que producen los fármacos morfínicos son efectos secundarios causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora disparadora del vómito en el área postrema del bulbo raquídeo.

APARATO CARDIOVASCULAR. En el paciente en posición supina, las dosis terapéuticas de opioides morfínicos no tienen un efecto importante en la presión arterial o en la frecuencia y el ritmo cardiacos. Sin embargo, estas dosis pueden producir vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica y una inhibición de los reflejos barorreceptores. En consecuencia, cuando los pacientes en posición de decúbito supino adoptan la posición con la cabeza hacia arriba, puede ocurrir hipotensión ortostática y desmayo. La dilatación de las arteriolas y las venas periféricas que produce la morfina ocurren a través de varios mecanismos:

- La morfina induce a la liberación de histamina por las células cebadas, lo que ocasiona vasodilatación; este efecto es neutralizado por la naloxona pero bloqueado sólo parcialmente por los antagonistas de H_1.
- La morfina amortigua la vasoconstricción refleja causada por un aumento de la P_{CO_2}.

La morfina puede ejercer su efecto terapéutico en el tratamiento de la angina de pecho y el infarto de miocardio agudo disminuyendo la precarga, la inotropia y la cronotropia, alterando así de manera favorable factores que determinan el consumo de oxígeno por el miocardio. Se ha demostrado que la morfina produce efectos cardioprotectores. La morfina puede simular el fenómeno de preacondicionamiento isquémico, en el que un breve episodio de isquemia protege paradójicamente al corazón contra la isquemia adicional. Este efecto al parecer es mediado por receptores que señalizan a través de un conducto de potasio sensible al ATP mitocondrial en los miocardiocitos; el efecto también es producido por otras GPCR que señalizan a través de G_i. Los opioides morfínicos se han de utilizar con cautela en pacientes que tienen disminución del volumen sanguíneo debido a que estos compuestos pueden agravar el choque hipovolémico. La morfina se debiera utilizar con sumo cuidado en pacientes con insuficiencia cardiopulmonar. Se han comunicado fallecimientos después de dosis terapéuticas ordinarias. La utilización concomitante de determinadas fenotiazinas puede incrementar el riesgo de hipotensión provocada por la morfina.

TONO MOTOR. Las dosis altas de opioides, como las que se utilizan para la inducción de la anestesia, producen rigidez muscular. El mioclono, que fluctúa desde las contracciones musculares leves hasta el espasmo generalizado, es un efecto secundario esporádico, que se ha comunicado con el uso de todos los agonistas de los opioides clínicos, es muy frecuente en pacientes que reciben dosis altas. El aumento del tono motor y la rigidez son neutralizados por los antagonistas de opioides.

TUBO DIGESTIVO. Entre 40 y 95% de los pacientes tratados con opioides presentan estreñimiento y cambios de la función intestinal. Los receptores opioideos tienen una densa distribución en las neuronas entéricas presentes entre los plexos mientéricos y submucosos y en diversas células secretoras.

Esófago. La morfina inhibe la relajación del esfínter esofágico inferior desencadenada por la deglución y por la distensión del esófago; se considera que el efecto es mediado por vía centrales.

Estómago. La morfina aumenta la contractura tónica de la musculatura antral y el duodeno alto y reduce el tono en reposo de la musculatura del reservorio gástrico prolongando así el tiempo de vaciado gástrico y aumentando la probabilidad de reflujo esofágico. El paso del contenido gástrico a través del duodeno puede retrasarse hasta 12 h y la absorción de los fármacos de administración oral se retarda. La morfina y otros agonistas por lo general disminuyen la secreción de ácido clorhídrico.

Intestino. La morfina disminuye la actividad propulsiva del intestino delgado y el intestino grueso y disminuye las secreciones intestinales. Los agonistas opiodeos suprimen la inhibición arrítmica del tono muscular que da por resultado aumentos concomitantes del tono basal en el músculo circular del intestino delgado y el grueso. Esto da como resultado un aumento de las contracciones fásicas de gran amplitud, las cuales no son propulsoras. La porción superior del intestino delgado, sobre todo el duodeno, resulta afectada más que el íleon. Un periodo de atonía relativa puede ocurrir tras la hipertonicidad. La menor frecuencia del paso del contenido intestinal, junto con la disminución de la secreción intestinal, origina un aumento de la absorción de agua, aumentando la viscosidad del contenido intestinal y el estreñimiento. El tono del esfínter anal aumenta considerablemente, y se reduce la relajación refleja en respuesta a la distensión rectal. Los pacientes que toman opioides en forma crónica permanecen con estreñimiento. La secreción intestinal aumenta por la activación de los enterocitos a través de las neuronas secretomotrices del plexo colinérgico submucoso. Los opioides actúan a través de los receptores μ/δ sobre estas neuronas secretomotrices e inhiben sus impulsos excitadores hacia los enterocitos y por tanto reducen la secreción intestinal.

Vías biliares. La morfina constriñe el esfínter de Oddi, y la presión en el colédoco puede aumentar más de 10 tantos al cabo de 15 min. La presión del líquido también puede aumentar en la vesícula biliar y producir síntomas que varían desde la molestia epigástrica hasta el cólico biliar característico. Todos los opioides pueden causar espasmo biliar. Algunos pacientes con cólico biliar presentan exacerbación más que alivio del dolor cuando reciben opioides. El espasmo del esfínter de Oddi probablemente interviene en las elevaciones de la amilasa y la lipasa plasmáticas que ocurren a veces después de la administración de morfina.

OTROS MÚSCULOS LISOS

Uréter y vejiga urinaria. La morfina inhibe el reflejo de evacuación urinaria y aumenta el tono del esfínter externo originando un incremento consecutivo en el volumen de la vejiga. Aparece tolerancia a estos efectos de los opioides sobre la vejiga. Desde el punto de vista clínico, la inhibición de la micción mediada por opioides puede tener tal gravedad clínica que a veces es necesario el sondaje después de dosis terapéuticas de morfina, sobre todo con la administración raquídea del fármaco. Es importante que la inhibición de los efectos opioides sistémicos sobre la micción se contrarresten con los antagonistas restringidos en la periferia.

Útero. La morfina puede prolongar el parto. Si el útero se vuelve hiperactivo por oxitócicos, la morfina tiende a restablecer la normalidad de las contracciones.

PIEL. Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. La piel de la cara, el cuello y la parte superior del tórax a menudo se congestionan. Estos cambios pueden deberse en parte a la liberación de histamina y ser la causa de la sudoración y algo del prurito que suele ocurrir tras la administración sistémica de

morfina (descrita más adelante). La liberación de histamina probablemente contribuye a la urticaria que suele observarse en la zona de inyección. El prurito se observa fácilmente con la morfina y la meperidina pero en mucho menor grado con la oximorfona, la metadona, el fentanilo o el sufentanilo. Este prurito puede deberse a las inyecciones sistémicas lo mismo que intrarraquídeas de los opioides, pero más intenso después de la distensión epidural o intratecal.

SISTEMA INMUNITARIO. Los opioides modulan la función inmunitaria mediante efectos directos sobre las células del sistema inmunitario y de manera indirecta a través de mecanismos neuronales mediados por vías centrales. Los efectos inmunomoduladores centrales agudos de los opioides pueden ser mediados por la activación del sistema nervioso simpático; los efectos crónicos de los opioides pueden conllevar la modulación del eje HPA. Los efectos directos sobre las células inmunitarias pueden representar variantes singulares de los receptores opioideos neuronales característicos, siendo más destacadas las variantes del receptor μ. Un mecanismo propuesto para los efectos supresores inmunitarios de la morfina sobre los neutrófilos es la inhibición de la activación de NF-kB dependiente de NO. La activación de la MAP cinasa también puede desempeñar un papel.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA. Los opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor de manera que la temperatura corporal por lo general desciende un poco. Los agonistas en el receptor μ (p. ej., alfentanil y meperidina), al actuar sobre el sistema nervioso central (SNC), desencadenan un incremento leve de los umbrales para el sudor y disminuyen en grado importante las temperaturas umbral para desencadenar vasoconstricción y escalofríos.

TIPOS FUNCIONALES DE FÁRMACOS OPIOIDES

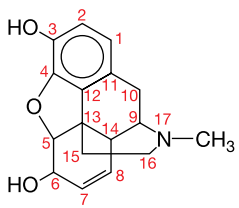
La mayor parte de los agonistas opioideos que se utilizan clínicamente se presentan en el cuadro 18-4 son relativamente selectivos para MOR. Producen analgesia, afectan al estado de ánimo y la conducta de recompensa, y alteran las funciones respiratorias, cardiovasculares, digestivas y neuroendocrinas. Los agonistas de KOR, con pocas excepciones (p. ej., butorfanol), no suelen utilizarse para el tratamiento a largo plazo ya que pueden producir efectos disfóricos y psicotomiméticos. No se ha encontrado una utilidad clínica para los agonistas de DOR, y los agonistas de NOP carecen de efectos analgésicos. Los opioides que son relativamente selectivos de receptor en dosis más bajas interaccionan con otros tipos de receptor cuando se administran en dosis altas, sobre todo a medida que se incrementan gradualmente las dosis, hasta superar la tolerancia.

Los fármacos agonistas-antagonistas mixtos a menudo interaccionan con más de una clase de receptor en dosis clínicas usuales. A menudo se observa un "efecto de techo" que limita el grado de analgesia alcanzable con estos fármacos, como la buprenorfina, que está aprobada para el tratamiento de la dependencia de opioide. Algunos agonistas-antagonistas mixtos, como la pentazocina y la nalorfina (no comercializables en Estados Unidos), pueden desencadenar abstinencia en pacientes que toleran los opioides. Por estos motivos, con excepción de la utilización aprobada de buprenorfina para tratar la adicción opioidea, en general es limitado el uso clínico de los fármacos agonistas-antagonistas mixtos.

En el cuadro 18-4 se resumen las directrices para las dosis y la duración de la acción de múltiples fármacos que son parte del tratamiento con opioides.

MORFINA Y AGONISTAS ESTRUCTURALMENTE RELACIONADOS

MORFINA. La morfina sigue siendo el agonista estándar con el cual se comparan nuevos analgésicos.



Morfina

La morfina se obtiene del opio o se extrae de la paja de adormidera. El opio en polvo contiene diversos alcaloides; sólo algunos –morfina, codeína y papaverina– tienen utilidad clínica. Estos alcaloides se dividen en dos clases químicas distintivas, los fenantrenos y las benzilisoquinolinas. Los principales fenantrenos son morfina (10% de opio), codeína (0.5%) y tebaína (0.2%). Las principales benzilisoquinolinas son papaverina (1%) (un relajante de músculo liso) y la noscapina (6%). Muchos derivados semisintéticos se elaboran mediante modificaciones relativamente simples de la morfina o la tebaína.

Cuadro 18-4

Datos de dosis para los analgésicos opioides de uso clínico (*continúa en la siguiente página*).

FÁRMACO	DOSIS ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA
Agonistas opioideos		
Morfina	30 mg/3 a 4 h	10 mg/3 a 4 h
Codeína	130 mg/3 a 4 h	75 mg/3 a 4 h
Hidromorfona	6 mg/3 a 4 h	1.5 mg/3 a 4 h
Hidrocodona (típicamente con paracetamol)	30 mg/3 a 4 h	No disponible
Levorfanol	4 mg/6 a 8 h	2 mg/6 a 8 h
Meperidina	300 mg/2 a 3 h	100 mg/3 h
Metadona	10 mg/6 a 8 h	10 mg/6 a 8 h
Oxicodona	20 mg/3 a 4 h	No disponible
Oximorfona	10 mg/3 a 4 h	1 mg/3 a 4 h
Propoxifeno	130 mg	No disponible
Tramadol	100 mg	100 mg
Fentanilo, parche transdérmico para 72 h (25 µg/h) = morfina 50 mg/24 h		
Agonistas-antagonistas opioideos o agonistas parciales		
Buprenorfina	No disponible	0.3 a 0.4 mg/6 a 8 h
Butorfanol	No disponible	2 mg/3 a 4 h
Nalbufina	No disponible	10 mg/3 a 4 h

Estos datos sólo son lineamientos. La respuesta clínica debe ser la guía en cada paciente tomando en cuenta función hepática y renal, enfermedades, edad, medicación concomitante (sus efectos y limitaciones de dosis [paracetamol, 3 g/día para adultos]) y otros factores que podrían modificar la farmacocinética y la respuesta al fármaco. Las dosis iniciales recomendadas son aproximadas pero no precisamente equianalgésicas y dependen de las dosis disponibles de los laboratorios productores. El fentanilo transdérmico no se debe utilizar para tratar el dolor agudo ni en pacientes que reciben < 60 mg de morfina oral equivalente por día. Utilizar cuadro 18-8 para convertir la dosis de morfina en la de metadona.
Para la morfina, la hidromorfona y la oximorfona, la administración rectal es una vía alternativa para los pacientes que no pueden tomar medicación oral, pero las dosis equianalgésicas pueden ser diferentes de las dosis orales y parenterales debido a diferencias farmacocinéticas.

Absorción. Los opioides se absorben del tubo digestivo; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y algunos fármacos (p. ej., morfina, hidromorfona) se formulan como supositorios. Los opioides más lipófilos se absorben rápidamente a través de la mucosa nasal o bucal. Los que tienen una mayor liposolubilidad también se absorben por vía transdérmica. Los opioides, sobre todo la morfina, se han utilizado ampliamente para la administración raquídea a fin de producir analgesia a través de una acción raquídea. Estos compuestos muestran un movimiento transdural útil adecuado que permite su aplicación por vía epidural.

Cuadro 18-4

Datos de dosis para los analgésicos opioides de uso clínico (*continúa en la siguiente página*).

DOSIS INICIAL RECOMENDADA (adultos > 50 kg)		DOSIS INICIAL RECOMENDADA (niños y adultos < 50 kg)	
ORAL	PARENTERAL	ORAL	PARENTERAL
15 mg/3 a 4 h	5 mg/3 a 4 h	0.3 mg/kg/3 a 4 h	0.1 mg/kg/3 a 4 h
30 mg/3 a 4 h	30 mg/2h (IM/SC)	0.5 mg/kg/3 a 4 h	No se recomienda
2 mg/3 a 4 h	0.5 mg/3 a 4 h	0.03 mg/kg/3 a 4 h	0.005 mg/kg/3 a 4 h
5 mg/3 a 4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3 a 4 h	No disponible
4 mg/6 a 8 h	2 mg/6 a 8 h	0.04 mg/kg/6 a 8 h	0.02 mg/kg/6 a 8 h
No se recomienda	50 mg/3 h	No se recomienda	0.75 mg/kg/2 a 3 h
5 mg/12 h	No se recomienda	0.1 mg/kg/12 h	No se recomienda
5 mg/3 a 4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3 a 4 h	No disponible
5 mg/3 a 4 h	1 mg/3 a 4 h	0.1 mg/kg/3 a 4 h	No se recomienda
65 mg/4 a 6 h	No disponible	No se recomienda	No se recomienda
50 a 100 mg/6 h	50 a 100 mg/6 h	No se recomienda	No se recomienda
No disponible	0.4 mg/6 a 8 h	No disponible	0.004 mg/kg/6 a 8 h
No disponible	2 mg/3 a 4 h	No disponible	No se recomienda
No disponible	10 mg/3 a 4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3 a 4 h

Las dosis enumeradas para los pacientes con peso corporal menor a 50 kg no se pueden utilizar como dosis iniciales en lactantes menores de seis meses de edad; consultar recomendaciones en la Guía de Ejercicio Clínico Núm. 1 del Departamento de Salud y Servicios Humanos, Tratamiento del Dolor Agudo: Procedimientos Operativos o Médicos y Traumatismo, sección sobre recién nacido.

Véase la leyenda del cuadro 18-2 en la 12a. edición del texto original para las precauciones adicionales e información comparativa.

Fuente: con modificaciones de Agency for Healthcare Policy and Research, 1992.

Con la mayor parte de los opioides, incluida la morfina, el efecto de una determinada dosis es menor después de la administración oral que parenteral debido al metabolismo de primer paso variable pero importante en el hígado. Por ejemplo, la biodisponibilidad de preparaciones orales de morfina es de sólo 25% aproximadamente. La forma de la curva tiempo-efecto también varía según la vía de administración, de manera que la duración de la acción a menudo es un poco más prolongada que la vía oral. Si se hace el ajuste con respecto a la variabilidad del metabolismo de primer paso y aclaramiento, se puede lograr el alivio adecuado del dolor con la administración oral de morfina. La

analgesia satisfactoria en pacientes con cáncer se asocia a una gama muy amplia de concentraciones de estado de equilibrio de la morfina en plasma (16 a 364 ng/ml). Cuando la morfina y la mayor parte de los opioides se administran por vía intravenosa, tienen una acción rápida. En comparación con opioides más liposolubles como la codeína, la heroína y la metadona, la morfina cruza la barrera hematoencefálica a una tasa considerablemente más baja.

Distribución y metabolismo. Alrededor de un tercio de la morfina en el plasma se une a las proteínas después de una dosis terapéutica. La morfina en sí no persiste en los tejidos y 24 h después de la última dosis, sus concentraciones en los tejidos son bajas. La principal vía para el metabolismo de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico. Los dos principales metabolitos formados son morfina-6-glucurónido y morfina-3-glucurónido. La morfina-6-glucurónido tiene acciones farmacológicas difíciles de distinguir de las de la morfina. Con la administración crónica, el 6-glucurónido contribuye a una porción importante de las acciones analgésicas de la morfina. La morfina-6-glucurónido es excretada por el riñón. En la insuficiencia renal, se pueden acumular las concentraciones de morfina-6-glucurónido lo que tal vez explica la potencia y la duración prolongada de la morfina en pacientes con disfunción renal. En los adultos, el $t_{1/2}$ de la morfina es 2 h aproximadamente; el $t_{1/2}$ de la morfina-6-glucurónido es un poco más prolongado. Los niños logran valores de función renal del adulto hacia los seis meses de edad. En los ancianos, se recomiendan dosis más bajas de morfina dado que tienen un menor volumen de distribución y una reducción general de la función renal. Morfina-3-glucurónido tiene escasa afinidad por los receptores opioideos pero puede contribuir a los efectos excitadores de la morfina. La N-desalquilación también es importante en el metabolismo de algunos congéneres de la morfina.

Excreción. La *morfina* es eliminada por filtración glomerular, principalmente como morfina-3-glucurónido; 90% de la excreción total tiene lugar durante el primer día. Muy poca morfina se excreta sin cambio.

CODEÍNA. A diferencia de la morfina, la codeína tiene aproximadamente 60% de eficacia oral en relación con la parenteral como analgésico y como depresor de la respiración. Los análogos de la codeína como levorfanol, oxicodona y metadona tienen un alto cociente de potencia oral-parenteral. La mayor eficacia oral de estos fármacos refleja el metabolismo de primer paso menor en el hígado. Una vez que se absorbe, la codeína es metabolizada por el hígado y sus metabolitos son excretados principalmente como formas inactivas en la orina. Una pequeña fracción (~ 10%) de la codeína administrada es O-desmetilada a morfina, y se puede encontrar morfina libre y conjugada en la orina después de dosis terapéuticas de codeína. La codeína tiene una afinidad excepcionalmente baja para los receptores opioideos, y el efecto analgésico de la codeína se debe a su conversión a morfina. Sin embargo, las acciones antitusivas de la codeína pueden conllevar receptores diferentes que se unen a la propia codeína, y ésta se suele utilizar para el tratamiento de la tos. La semivida de la codeína en plasma es 2 a 4 h.

CYP2D6 cataliza la conversión de codeína en morfina. Los polimorfismos genéticos en CYP2D6 dan lugar a la incapacidad para convertir codeína en morfina y por tanto hacen que la codeína sea ineficaz como analgésico en aproximadamente 10% de la población caucásica. Otros polimorfismos (p. ej., el genotipo CYP2D6*2×2) pueden originar un metabolismo ultrarrápido y por tanto una mayor sensibilidad a los efectos de la codeína debido a las concentraciones de morfina en suero más altas que las esperadas. En consecuencia, es importante considerar la posibilidad del polimorfismo de enzimas metabólicas en todo paciente que presente efectos tóxicos o que no reciba analgesia adecuada con la codeína u otros profármacos opioideos (p. ej., hidrocodona y oxicodona).

HEROÍNA. La heroína (diacetilmorfina) es hidrolizada rápidamente a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), que a su vez es hidrolizada a morfina. La heroína y la 6-MAM son más liposolubles que la morfina y cruzan con más facilidad la barrera hematoencefálica. Algunos datos indican que la morfina y la 6-MAM intervienen en las acciones farmacológicas de la heroína. Esta última es excretada principalmente en la orina en su mayor parte como morfina libre y conjugada.

EFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES

La morfina y los opioides afines producen una amplia gama de efectos secundarios, entre ellos, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, obnubilación, disforia, prurito, estreñimiento, aumento de la presión de las vías biliares, retención urinaria e hipotensión. Raras veces, un paciente presenta delirio. El aumento de la sensibilidad al dolor después que ha desaparecido la analgesia y la abstinencia entre dosis también puede presentarse.

Hay una serie de factores que alteran la sensibilidad de un paciente a los analgésicos opioides, como la integridad de la barrera hematoencefálica. La morfina es hidrófila, de manera que normalmente una cantidad proporcionalmente menor de morfina cruza hacia el SNC que con opioides más lipófilos. En los recién nacidos o cuando está alterada la barrera hematoencefálica, los opioides lipófilos pueden producir resultados clínicos más predecibles que la morfina. En los adultos la duración de la analgesia producida por la morfina aumenta progresivamente con el envejecimiento; sin embargo, el grado de analgesia que se obtiene con una determinada dosis se modifica poco. El paciente con dolor intenso puede tolerar dosis más altas de morfina. Sin embargo, a medida que desaparece el dolor, el paciente puede mostrar sedación e incluso depresión respiratoria a medida que disminuyen los efectos estimuladores del dolor.

Todos los analgésicos opioides son metabolizados por el hígado y se han de utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. La nefropatía también altera considerablemente la farmacocinética de la morfina, la codeína, la dihidrocodeína, la meperidina y el propoxifeno. Aunque las dosis individuales de morfina son bien toleradas, el metabolito activo, morfina-6-glucurónido, se puede acumular con la administración continuada y pueden sobrevenir síntomas de sobredosis de opioides. Este metabolito también se puede acumular durante la administración repetida de codeína a pacientes con alteraciones de la función renal.

La morfina y los opioides afines se deben utilizar con cautela en pacientes con alteraciones de la función respiratoria (p. ej., enfisema, cifoescoliosis, obesidad grave). Los efectos respiratorios-depresores de los opiáceos y la capacidad relacionada para incrementar la presión intracraneal se han de tomar en cuenta en caso de lesión craneal o de una presión intracraneal muy elevada. Los pacientes con disminución del volumen sanguíneo son más susceptibles a los efectos vasodilatadores de la morfina y fármacos afines, estos compuestos se deben utilizar con cautela en pacientes que tienen hipotensión por cualquier causa.

La morfina produce liberación de histamina, la cual puede ocasionar broncoconstricción y vasodilatación. La morfina tiene el potencial de desencadenar o exacerbar ataques de asma y se ha de evitar en pacientes con un antecedente de asma. Otros agonistas de receptores que se acompañan de una menor frecuencia de liberación de histamina, como los derivados del fentanilo, pueden ser mejores opciones en estos casos. Los analgésicos opioides pueden desencadenar fenómenos alérgicos, los efectos por lo general se manifiestan como urticaria y otros tipos de exantemas.

LEVORFANOL

El levorfanol es el principal agonista opioide disponible en la serie de morfinanos.

El D-isómero (dextrorfano) carece de acción analgésica pero tiene efectos inhibidores en los receptores NMDA. Tiene afinidad en los receptores MOR, KOR y DOR, y se comercializa para la administración intravenosa (IV), intramuscular (IM), y oral. Los efectos farmacológicos del levorfanol son muy paralelos a los de la morfina. Sin embargo, estudios clínicos indican que producen menos náuseas y vómitos. El levorfanol es metabolizado con menos rapidez que la morfina y tiene una semivida de 12 a 16 h; la administración repetida a intervalos breves puede por tanto conducir a la acumulación del fármaco en el plasma.

MEPERIDINA, DIFENOXILATO Y LOPERAMIDA

Estos fármacos son agonistas de MOR y los principales efectos farmacológicos son sobre el SNC y los elementos neurales en el intestino.

MEPERIDINA

La meperidina es predominantemente un agonista de MOR que produce un patrón de efectos similares pero no idénticos a los ya descritos para la morfina.

Acciones sobre el SNC. La meperidina es un potente agonista de MOR que produce acciones analgésicas potentes. La meperidina produce constricción pupilar, aumento en la sensibilidad del aparato laberíntico y ejerce efectos sobre la secreción de hormonas hipofisarias similares a los de la morfina. La meperidina a veces produce excitación del SNC, la que se caracteriza por temblores, contracciones musculares y convulsiones; estos efectos se deben en gran parte a la acumulación de un metabolito, la normeperidina. La meperidina tiene propiedades anestésicas locales bien documentadas, sobre todo observadas después de la administración epidural. Al igual que con la morfina, la depresión respiratoria es la causa de una acumulación de CO_2, lo que a su vez origina dilatación cerebrovascular, aumento del flujo sanguíneo cerebral y elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Aparato cardiovascular. Los efectos de la meperidina sobre el aparato cardiovascular por lo general se parecen a los de la morfina, y comprenden la capacidad para liberar histamina después de la administración parenteral. La administración intramuscular de meperidina no afecta en grado importante a la frecuencia cardiaca, pero la administración intravenosa a menudo produce un notable incremento de la frecuencia cardiaca.

Músculo liso y tubo digestivo. La meperidina no produce tanto estreñimiento como la morfina, aun cuando se administre por periodos prolongados; esto puede estar relacionado con su mayor capacidad para entrar en el SNC, produciendo de esta manera analgesia a concentraciones sistémicas más bajas. Al igual que con otros opioides, las dosis clínicas de meperidina lentifican el vaciado gástrico lo suficiente para retrasar la absorción de otros fármacos en grado importante. El útero de una mujer no grávida por lo general es estimulado levemente por la meperidina. Administrada antes de un oxitócico, la meperidina no ejerce ningún efecto antagonista.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La meperidina es absorbida por todas las vías de administración. La concentración plasmática máxima por lo general ocurre a los 45 min, pero el intervalo es amplio. Después de la administración oral, sólo cerca de 50% del fármaco escapa al metabolismo del primer paso para entrar

en la circulación y las concentraciones máximas en el plasma por lo general se observan en un lapso de 1 a 2 h. La meperidina es metabolizada principalmente en el hígado, con una semivida de 3 h, aproximadamente. En pacientes con cirrosis, la biodisponibilidad de meperidina (el metabolito N-demetil) aumenta hasta 80% y la semivida tanto de la meperidina como de la normeperidina se prolonga. Sólo una pequeña cantidad de meperidina es excretada sin cambio.

EFECTOS SECUNDARIOS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES. La frecuencia global de efectos secundarios es similar a la observada después de dosis equianalgésicas de morfina, excepto que el estreñimiento y la retención urinaria son menos frecuentes. Los pacientes que presentan náuseas y vómitos con morfina pueden no hacerlo con meperidina; lo inverso también es el caso. En pacientes o adictos que toleran los efectos depresores de la meperidina, las dosis altas repetidas a intervalos breves pueden ocasionar un síndrome excitador que se caracteriza por alucinaciones, temblores, contracciones musculares, dilatación de las pupilas, reflejos hiperactivos y convulsiones. Estos síntomas excitadores se deben a la acumulación de normeperidina, la cual tiene una semivida de 15 a 20 h, en comparación con 3 h para la meperidina. La disminución de la función renal o hepática aumenta la probabilidad de toxicidad. Como resultado de estas propiedades, no se recomienda la meperidina para el tratamiento del dolor crónico por el problema de la toxicidad del metabolito. No se debe utilizar por más de 48 h o en dosis de > 600 mg al día.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las reacciones graves pueden ocurrir tras la administración de meperidina a pacientes tratados con inhibidores de la MAO. Se observan dos tipos básicos de interacciones. La más destacada es una reacción excitadora ("síndrome serotoninérgico") que se manifiesta por delirio, hipertermia, cefalea, hipertensión o hipotensión, rigidez, convulsiones, estado de coma y muerte. Esta reacción puede deberse a la capacidad de la meperidina para bloquear la recaptación neuronal de 5HT, que origina una hiperactividad serotoninérgica. A la inversa, la interacción del inhibidor de MAO con la meperidina puede parecerse a una sobredosis aguda de narcótico a consecuencia de la inhibición de las isoenzimas del sistema CYP hepático. Por consiguiente, la meperidina y sus congéneres no se deben utilizar en pacientes que toman inhibidores de la MAO o en los primeros 14 días después de suspender un inhibidor de la MAO. El dextrometorfano (un análogo de levorfanol que se utiliza como un supresor de tos no narcótico) también inhibe la captación neuronal de 5HT y se debe evitar en estos pacientes.

La clorpromazina aumenta los efectos de depresión respiratoria de la meperidina, lo mismo que los antidepresivos tricíclicos (pero no el diazepam). La administración concomitante de fármacos como la prometazina o la clorpromazina también pueden intensificar considerablemente la sedación provocada por la meperidina sin lentificar el aclaramiento del fármaco. El tratamiento con fenobarbital o difenilhidantoína aumenta el aclaramiento sistémico y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina. Al igual que con la morfina, la administración concomitante de anfetamina se ha comunicado que intensifica los efectos analgésicos de la meperidina y sus congéneres y a la vez contrarresta la sedación.

USOS TERAPÉUTICOS. La principal aplicación de la meperidina es para analgesia. Los efectos analgésicos de ésta son detectables aproximadamente 15 min después de la administración oral, alcanzan un grado máximo en 1 a 2 h y desaparecen gradualmente. El inicio del efecto analgésico es más rápido (al cabo de 10 min) después de la administración subcutánea o intramuscular, y el efecto alcanza un máximo en una hora aproximadamente, lo que se corresponde bastante con las concentraciones máximas en el plasma. En su aplicación clínica, la duración de la analgesia efectiva es 1.5 a 3 h aproximadamente. En general, 75 a 100 mg de clorhidrato de meperidina administrados por vía parenteral equivale aproximadamente a 10 mg de morfina. Por lo que respecta al efecto analgésico total, la meperidina tiene una eficacia de cerca de un tercio cuando se administra por vía oral que cuando se administra por vía parenteral.

Las dosis individuales de meperidina pueden ser eficaces en el tratamiento de los escalofríos postanestésicos. La meperidina en dosis de 25 a 50 mg, se suele utilizar con antihistamínicos, corticoesteroides, paracetamol o antiinflamatorios no esteroides para evitar o mitigar los escalofríos relacionados con la infusión y los que acompañan a la administración intravenosa de compuestos como anfotericina B, aldesleucina (interleucina-2), trastuzumab y alentuzumab. La meperidina cruza la barrera placentaria e incluso en dosis analgésicas adecuadas es causa de un aumento importante en el porcentaje de lactantes que muestran respiración lenta, disminución del volumen respiratorio por minuto o disminución de la saturación de oxígeno o que precisan reanimación. La depresión respiratoria fetal y materna que provoca la meperidina puede tratarse con naloxona.

DIFENOXILATO

El difenoxilato es un congénere de la meperidina que tiene un efecto de estreñimiento definido en seres humanos. Su único uso aprobado es en el tratamiento de la diarrea (capítulo 46). El difenoxilato tiene la peculiaridad de que incluso sus sales prácticamente son insolubles en solución acuosa, por lo que disminuye la probabilidad de abuso por la vía parenteral. El clorhidrato de difenoxilato se comercializa sólo en combinación con sulfato de atropina. La dosis diaria recomendada de difenoxilato para el tratamiento de diarrea en adultos es 20 mg en dosis fraccionadas. La difenoxina, un metabolito del difenoxilato, se comercializa en una dosis fija con atropina para el tratamiento de la diarrea.

LOPERAMIDA

La loperamida, al igual que el difenoxilato, es un derivado de la piperidina. Lentifica la motilidad del tubo digestivo por sus efectos sobre los músculos circular y longitudinal del intestino. Parte de su efecto antidiarreico puede deberse

a una reducción de la secreción del tubo digestivo. Para controlar la diarrea crónica, la loperamida tiene la misma eficacia que el difenoxilato y se presenta escasa tolerancia a su efecto de estreñimiento. La concentración del fármaco en el plasma alcanza valores máximos aproximadamente 4 h después de su ingestión. La semivida de eliminación es 7 a 14 h. La loperamida no se absorbe bien después de la administración oral y, además, al parecer no penetra bien en el cerebro debido a la actividad de exportación de la glucoproteína P, que se expresa ampliamente en el endotelio cerebral. La dosis habitual es 4 a 8 mg al día; la dosis diaria no debe superar los 16 mg.

FENTANILO Y CONGÉNERES

FENTANILO

El fentanilo es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas. Las acciones del fentanilo y sus congéneres, sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo, son similares a los de otros agonistas de receptor MOR. El fentanilo y el sufentanilo son fármacos muy importantes en el ejercicio de la anestesiología debido a su tiempo relativamente breve en alcanzar el efecto analgésico máximo, la terminación rápida de su efecto después de pequeñas dosis de carga y la tolerabilidad cardiovascular y su capacidad para reducir en grado importante las necesidades de dosis de anestésicos volátiles (capítulo 19). Además del papel que desempeñan en la anestesia, el fentanilo también se utiliza en el tratamiento de los estados que cursan con dolor intenso.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Sistema nervioso central. El fentanilo y sus congéneres son analgésicos extremadamente potentes y suelen mostrar una duración de acción muy breve cuando se administran por vía parenteral. Al igual que con otros opioides, se puede presentar náusea, vómito y prurito. La rigidez muscular, aunque es posible tras la administración de todos los narcóticos, al parecer es más frecuente cuando se utilizan dosis elevadas en la inducción de la anestesia. La rigidez se puede tratar con bloqueadores neuromusculares despolarizantes o no despolarizantes mientras se controla la ventilación del paciente. Se ha de tener cuidado en asegurarse de que el paciente no esté sólo inmovilizado pero consciente. La depresión respiratoria es similar a la observada con otros agonistas de MOR, pero el inicio es más rápido. Al igual que con la analgesia, la depresión respiratoria después de pequeñas dosis tiene una duración más breve que con la morfina pero una duración similar después de altas dosis o de infusiones prolongadas. La depresión respiratoria tardía también puede observarse tras el empleo de fentanilo o sufentanilo, posiblemente debido a la circulación enterohepática.

Aparato cardiovascular. El fentanilo y sus derivados disminuyen la frecuencia cardiaca y reducen levemente la presión arterial. Sin embargo, estos fármacos no liberan histamina y los efectos depresores directos sobre el miocardio son mínimos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Estos compuestos son muy liposolubles y rápidamente cruzan la barrera hematoencefálica. Esto se refleja en la semivida para el equilibrio entre el plasma y el líquido cefalorraquídeo de 5 min, aproximadamente, para el fentanilo y el sufentanilo. Las concentraciones en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo disminuyen con rapidez debido a la redistribución del fentanilo de grupos de tejidos con gran flujo sanguíneo a otros tejidos, como músculo y tejido adiposo. A medida que ocurre la saturación de tejidos con un menor flujo sanguíneo, la duración del efecto del fentanilo y del sufentanilo se aproxima a la duración de su semivida de eliminación: 3 a 4 h. El fentanilo y el sufentanilo experimentan metabolismo hepático y excreción renal. Con la utilización de dosis más altas de infusiones prolongadas, los fármacos se acumulan, estos mecanismos de aclaramiento se saturan progresivamente y el fentanilo y el sufentanilo se vuelven de acción más prolongada.

USOS TERAPÉUTICOS. El fentanilo y el citrato de sufentanilo se utilizan en forma generalizada como complementos de anestésicos (capítulo 19), administrados por vía intravenosa, por vía epidural o por vía intratecal. El fentanilo tiene una potencia aproximadamente 100 veces mayor que la morfina; el sufentanilo es aproximadamente 1 000 veces más potente que la morfina. El tiempo transcurrido hasta que se alcanza el efecto analgésico máximo después de la administración intravenosa de fentanilo y sufentanilo (~ 5 min) notablemente es menor que el de la morfina y meperidina (~ 15 min). El restablecimiento tras los efectos analgésicos también ocurre con más rapidez. Sin embargo, cuando se utilizan dosis más altas o infusiones prolongadas, los efectos de estos fármacos se vuelven más duraderos y las duraciones de sus acciones llegan a ser similares a las de los opioides de acción más prolongada.

La utilización de fentanilo y sufentanilo en el tratamiento del dolor crónico se ha generalizado más. Se dispone de parches transdérmicos que proporcionan una liberación sostenida de fentanilo durante 48 a 72 h. Sin embargo, los factores que favorecen un aumento de la absorción (p. ej., fiebre) pueden llevar a una sobredosis relativa y un aumento de los efectos secundarios. La absorción transbucal de las tabletas bucales, y las pastillas de tipo paleta permiten la absorción rápida y han resultado útiles en el tratamiento del dolor agudo de aparición reciente y para el alivio del dolor intercurrente por cáncer. Puesto que el fentanilo no se absorbe bien en el tubo digestivo, la absorción óptima es a través de la absorción bucal. La utilización epidural del fentanilo y el sufentanilo para la analgesia postoperatoria o durante el parto es generalizada. Una combinación de opioides epidurales con anestésicos locales permite reducir la dosis de los dos componentes.

REMIFENTANILO

Las propiedades farmacológicas de remifentanilo son similares a las del fentanilo y el sufentanilo. El remifentanilo produce frecuencias similares de náuseas, vómitos y rigidez muscular dependiente de la dosis.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El remifentanilo tiene un inicio de acción analgésica más rápido que el fentanilo o el sufentanilo. Se presentan efectos analgésicos al cabo de 1 a 1.5 min después de la administración intravenosa. La depresión respiratoria máxima después de dosis de carga de remifentanilo ocurre después de 5 min. El remifentanilo es metabolizado por esterasas plasmáticas y tiene una semivida de 8 a 20 min; por consiguiente la eliminación es independiente del metabolismo hepático o la excreción renal. La edad y el peso pueden afectar al aclaramiento renal del remifentanilo. Después de infusiones de remifentanilo durante 3 a 5 h, puede verse el restablecimiento de la función respiratoria al cabo de 3 a 5 min; el restablecimiento completo de los efectos de remifentanilo se observa en un lapso de 15 min. El principal metabolito, ácido de remifentanilo, tiene 0.05 a 0.025% de la potencia del compuesto original, y es excretado a través de los riñones.

USOS TERAPÉUTICOS. El clorhidrato de remifentanilo es útil para procedimientos dolorosos breves que precisan analgesia intensa y reducción de las respuestas al estrés; el fármaco se administra sistemáticamente mediante una infusión intravenosa continua debido a su breve duración de acción. Cuando es necesaria la analgesia después de un procedimiento, el remifentanilo solo no es una elección adecuada. En esta situación, un opioide de duración más prolongada u otra modalidad de analgésico se deben combinar con remifentanilo para la analgesia prolongada, o se debe utilizar otro opioide. No se emplea remifentanilo por vía intrarraquídea debido a su formulación con glicina, un transmisor inhibidor presente en el asta dorsal de la médula espinal.

METADONA Y PROPOXIFENO

METADONA

La metadona es un agonista de MOR de acción prolongada con propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. La actividad analgésica de la metadona, un racemato, es casi exclusivamente el resultado de su contenido de L-metadona, que tiene una potencia ocho a 50 veces mayor que la del D-isómero. La D-metadona también carece de la acción depresora respiratoria importante y de la susceptibilidad a la adicción pero posee actividad antitusiva.

EFECTOS PRINCIPALES; EFECTOS SECUNDARIOS. Las notables propiedades de la metadona son su actividad analgésica, su eficacia por la vía oral, su duración de acción prolongada para suprimir los síntomas de abstinencia en individuos con dependencia física y su tendencia a demostrar efectos persistentes con la administración repetida. Los efectos mióticos y depresores respiratorios pueden detectarse durante más de 24 h después de una sola dosis; con la administración repetida, se observa sedación intensa en algunos pacientes. Los efectos sobre la tos, la motilidad intestinal, el tono biliar y la secreción de hormonas hipofisarias son cualitativamente similares a los de la morfina. Los efectos secundarios son parecidos a los descritos para la morfina. La rifampicina y la difenilhidantoína aceleran el metabolismo de la metadona y pueden desencadenar síntomas de abstinencia. A diferencia de otros opioides, la metadona se relaciona con el síndrome de QT prolongado y es aditivo a los compuestos que prolongan el intervalo QT.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La metadona se absorbe bien en el tubo digestivo y se detecta en plasma al cabo de 30 min de su administración oral; alcanza concentraciones máximas a las 4 h, aproximadamente. Las concentraciones máximas ocurren en el cerebro en un lapso de 1 a 2 h de la administración subcutánea o intramuscular, y esto se correlaciona bien con la intensidad y la duración de la analgesia. La metadona también se puede absorber en la mucosa bucal. La metadona experimenta una biotransformación considerable en el hígado. Los principales metabolitos, pirrolidina y pirrolina, son excretados en la orina y la bilis con pequeñas cantidades de fármaco sin modificación. La cantidad de metadona excretada en la orina aumenta cuando la orina está acidificada. La semivida de la metadona es prolongada, de 15 a 40 h. La metadona al parecer se une firmemente a la proteína en diversos tejidos, incluido el cerebro. Tras la administración repetida, hay una acumulación gradual en los tejidos. Cuando se suspende la administración, se mantienen bajas concentraciones en el plasma por la liberación lenta de los lugares de unión extravascular; este proceso probablemente contribuye al síndrome de abstinencia relativamente leve pero prolongado.

USOS TERAPÉUTICOS. Las principales aplicaciones del clorhidrato de metadona son el alivio del dolor crónico, el tratamiento de los síndromes de abstinencia de opioides y el tratamiento de consumidores de heroína. El inicio de la analgesia ocurre 10 a 20 min después de la administración parenteral y 30 a 60 min después de la medicación oral. La dosis oral típica es 2.5 a 10 mg repetidos cada 8 a 12 h si es necesario, lo que depende de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Se ha de tener cuidado al aumentar la dosis debido a la semivida prolongada del fármaco y su tendencia a acumularse durante un periodo de varios días con la administración repetida. Los efectos de depresión respiratoria máximos de la metadona suelen ocurrir más tarde y persistir por más tiempo que la analgesia máxima, por lo cual es necesario extremar la vigilancia y la recomendación a los pacientes para que no se automediquen con depresores del SNC, sobre todo durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. No se debe utilizar

la metadona durante el parto. Pese a su semivida plasmática más prolongada, la duración de la acción analgésica de dosis individuales básicamente es la misma que la de la morfina. Con la utilización repetida, se observan efectos acumulados, de manera que resultan posibles dosis más bajas o intervalos más prolongados entre las dosis.

Debido a su biodisponibilidad oral y semivida prolongada, la metadona se ha implementado ampliamente como una modalidad de reemplazo para tratar la dependencia a la heroína. Al igual que otros opioides, la metadona produce tolerancia y dependencia. Por consiguiente, los adictos que reciben tratamiento subcutáneo u oral diarios adquieren una tolerancia parcial a los efectos de náuseas, anorexia, miosis, sedación, depresión respiratoria y cardiovascular de la metadona. Muchos ex consumidores de heroína tratados con metadona oral no muestran prácticamente ningún efecto manifiesto en la conducta. La aparición de dependencia física durante la administración de metadona a largo plazo puede demostrarse tras la retirada brusca del fármaco o mediante la administración de un antagonista opioideo. Asimismo, la administración subcutánea de metadona a ex adictos a opioides produce euforia de duración igual a la causada por la morfina, y su potencial de abuso global es equivalente al de la morfina.

PROPOXIFENO

El propoxifeno tiene una estructura relacionada con la metadona. Su efecto analgésico reside en el D-isómero. Sin embargo, L-propoxifeno parece tener alguna actividad antitusiva.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS. Aunque un poco menos selectivo que la morfina, el propoxifeno se une principalmente a MOR y produce analgesia y otros efectos sobre el SNC que son similares a los observados con los opioides morfínicos. En dosis equianalgésicas, la frecuencia de efectos secundarios como náusea, anorexia, estreñimiento, dolor abdominal y somnolencia son similares a los de la codeína. Como analgésico, propoxifeno tiene una potencia de casi la mitad a dos tercios de la codeína administrada por vía oral. Una dosis de 90 a 120 mg de clorhidrato de propoxifeno administrado por vía oral proporciona los efectos analgésicos de 60 mg de codeína, una dosis que suele producir más o menos la misma analgesia que 600 mg de ácido acetilsalicílico. Las combinaciones de propoxifeno y ácido acetilsalicílico, al igual que las combinaciones de codeína y ácido acetilsalicílico, proporcionan un mayor grado de analgesia que la administración de cualquiera de los dos compuestos por separado. El propoxifeno administrado por vía oral tiene aproximadamente un tercio de la potencia que la codeína administrada por vía oral para deprimir la respiración. Las dosis tóxicas considerables pueden producir convulsiones además de depresión respiratoria. La naloxona antagoniza los efectos de depresión de la respiración, convulsivos y algunos de los efectos cardiotóxicos del propoxifeno.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se presenta en 1 a 2 h. Hay una gran variabilidad entre los individuos en cuanto a la tasa de aclaramiento. La semivida promedio del propoxifeno en el plasma tras una sola dosis es de 6 a 12 h, que es más prolongada que la de la codeína. En seres humanos, la principal vía de metabolismo es la N-desmetilación para generar norpropoxifeno. La semivida del norpropoxifeno es 30 h, aproximadamente; se puede acumular con las dosis repetidas y producir algo de toxicidad.

Las concentraciones séricas más altas que las esperadas de propoxifeno ocurrirán por la administración concomitante de potentes inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., ritonavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de toronja y verapamilo). Se han de considerar las alternativas al propoxifeno en pacientes que reciben un potente inhibidor de CYP3A4 y otros con riesgo de sobredosis, sobre todo los que presentan cardiopatía preexistente.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA. Dosis muy altas (800 mg de clorhidrato de propoxifeno o 1 200 mg de napsilato al día) reducen la intensidad del síndrome de abstinencia a la morfina con un poco menos de eficacia que dosis de 1 500 mg de codeína. Las dosis máximas toleradas son equivalentes a dosis diarias de 20 a 25 mg de morfina administradas por vía subcutánea. La utilización de dosis más altas de propoxifeno se acompaña de efectos adversos como psicosis tóxicas. Las dosis muy altas producen algo de depresión respiratoria en adictos que toleran la morfina, lo que indica que la tolerancia cruzada entre el propoxifeno y la morfina es incompleta. La suspensión súbita del clorhidrato de propoxifeno administrado en forma crónica (hasta 800 mg al día administrados durante casi dos meses) origina fenómenos de abstinencia y las dosis orales elevadas (300 a 600 mg) producen efectos subjetivos que los posadictos consideran agradables. El fármaco es muy irritante cuando se administra por vía intravenosa subcutánea, de manera que el consumo excesivo por estas vías ocasiona daño grave en las venas y los tejidos blandos.

USOS TERAPÉUTICOS. La Agencia Europea de Medicamentos ha llegado a la conclusión de que las ventajas del dextropropoxifeno no superan los riesgos, que los medicamentos que contienen dextropropoxifeno son analgésicos débiles con un índice terapéutico reducido y una eficacia limitada en el tratamiento del dolor, y que las combinaciones que contienen paracetamol con dextropropoxifeno no son más eficaces que sólo el paracetamol. En consecuencia, la agencia ha recomendado la retirada gradual de la autorización para la comercialización en toda la unión europea. En Estados Unidos la FDA ha pedido a las compañías farmacéuticas que voluntariamente retiren los productos que contienen propoxifeno debido a problemas relacionados con los efectos cardiotóxicos del fármaco en dosis terapéuticas.

OTROS AGONISTAS OPIOIDEOS

TRAMADOL. Tramadol es un análogo de codeína sintético que es un agonista débil de MOR. Parte de su efecto analgésico es producido por la inhibición de la captación de norepinefrina y 5-hidroxitriptamina. En el tratamiento del dolor leve a moderado, el tramadol tiene la misma eficacia que la morfina o que la meperidina. Sin embargo, para el tratamiento del dolor grave o crónico, tramadol es menos eficaz. Tramadol tiene la misma eficacia que la meperidina en el tratamiento del dolor del parto y puede causar menos depresión respiratoria en el recién nacido.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Tramadol tiene una biodisponbilidad de 68% después de una sola dosis oral y está disponible 100% cuando se administra por vía intramuscular. Su afinidad por el receptor opioideo μ sólo es 1/6 000 la de la morfina. El metabolito O-desmetilado principal del tramadol es dos a cuatro veces más potente que el fármaco original y esto explica en parte el efecto analgésico. El tramadol se formula como un racemato que es más eficaz que cualesquiera de los enantiómeros por separado. El (+)-enantiómero se une al receptor e inhibe la captación de 5-hidroxitriptamina. El (−)-enantiómero inhibe la captación de norepinefrina y estimula los receptores α_2 adrenérgicos. El tramadol experimenta un metabolismo hepático considerable por diversas vías, incluidas CYP2D6 y CYP3A4, lo mismo que por conjugación con la excreción renal subsiguiente. La semivida de eliminación es de 6 h para el tramadol y 7.5 h para su metabolito activo. La analgesia comienza al cabo de 1 h de la administración oral y alcanza su máximo en un término de 2 a 3 h. La duración de la analgesia es de 6 h, aproximadamente. La dosis diaria máxima recomendada es 400 mg.

Efectos secundarios; efectos adversos. Los efectos secundarios del tramadol son náuseas, vómitos, mareos, sequedad de la boca, sedación y cefalea. La depresión respiratoria al parecer es menor que con dosis equianalgésicas de morfina, y el grado de estreñimiento es menor que el observado después de dosis equivalentes de codeína. El tramadol puede causar convulsiones y posiblemente exacerbar las convulsiones en pacientes con factores predisponentes. La depresión respiratoria inducida por el tramadol es contrarrestada por la naloxona. El desencadenamiento de la abstinencia exige que se reduzca gradualmente el tramadol antes de suspenderlo. No se debe utilizar tramadol en pacientes que toman inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la captación de serotonina y otros fármacos que disminuyen el umbral epiléptico.

TAPENTADOL. El tapentadol es similar al tramadol en estructura y en mecanismo de acción. Despliega una actividad opioidea leve y posee una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina. Se considera similar al tramadol en cuanto a actividad, eficacia y efectos secundarios.

AGONISTAS/ANTAGONISTAS OPIOIDEOS Y AGONISTAS PARCIALES

Fármacos como *nalbufina* y *butorfanol* son antagonistas competitivos de MOR pero ejercen sus acciones analgésicas al actuar como agonistas de los receptores KOR. La *pentazocina* se parece cualitativamente a estos fármacos, pero puede ser un antagonista de receptor MOR más débil o un agonista parcial y a la vez retiene su actividad agonista de KOR. Sin embargo, la *buprenorfina* es un agonista parcial en MOR. El estímulo para la investigación de fármacos agonistas-antagonistas mixtos fue el deseo de obtener analgésicos con menos depresión respiratoria y potencial adictivo. Sin embargo, la aplicación clínica de estos compuestos es limitada por los efectos secundarios indeseables y los efectos analgésicos limitados.

PENTAZOCINA

La pentazocina fue sintetizada como parte de un esfuerzo deliberado de desarrollar un analgésico eficaz con escaso o nulo potencial de abuso. Tiene acciones agonistas y actividad antagonista opioidea débil.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS. El tipo de efectos sobre el SNC que produce la pentazocina en general es similar al de los opioides morfínicos, y consiste en analgesia, sedación y depresión respiratoria. Los efectos analgésicos de la pentazocina se deben a las acciones agonistas en el receptor KOR. Las dosis más altas de pentazocina (60 a 90 mg) desencadenan efectos disfóricos y psicotomiméticos; estos efectos pueden ser contrarrestados por la naloxona. Las respuestas cardiovasculares a la pentazocina son diferentes de las observadas con los agonistas característicos de receptores, por cuanto las dosis elevadas producen un incremento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La pentazocina actúa como un antagonista débil o un agonista parcial en los receptores MOR. La pentazocina no antagoniza la depresión respiratoria producida por la morfina. Sin embargo, cuando se administra a los pacientes dependientes de morfina o de otros agonistas de MOR, la pentazocina puede desencadenar un síndrome de abstinencia. Los efectos de techo para la analgesia y la depresión respiratoria se observan en dosis superiores de 50 a 100 mg de pentazocina.

USOS TERAPÉUTICOS. La inyección de lactato de pentazocina se utiliza para el alivio del dolor moderado a grave y también como una medicación preoperatoria y suplemento de la anestesia. Los comprimidos de pentazocina para uso oral sólo se comercializan en combinaciones de dosis fijas con paracetamol o naloxona. La combinación de pentazocina con naloxona reduce el mal uso potencial de comprimidos como fuente de pentazocina inyectable al

producir los efectos indeseables en individuos dependientes de opioides. Una dosis oral de aproximadamente 50 mg de pentazocina origina una analgesia equivalente a la producida por 60 mg de codeína por vía oral.

NALBUFINA

La nalbufina es un opioide agonista de KOR —antagonista de MOR que tiene efectos cualitativamente similares a los de la pentazocina—; sin embargo, la nalbufina produce menos efectos secundarios disfóricos que la pentazocina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS. Una dosis intramuscular de 10 mg de nalbufina es equianalgésica a 10 mg de morfina con inicio y duración de efectos analgésicos y subjetivos que son similares. La nalbufina deprime la respiración tanto como las dosis equianalgésicas de morfina; sin embargo, la nalbufina muestra un efecto de techo tal que el incremento de la dosis a más de 30 mg no produce más depresión respiratoria ni analgesia. En contraste con la pentazocina y el butorfanol, 10 mg de nalbufina administrados a pacientes con arteriopatía coronaria estable no producen un aumento del índice cardiaco, la presión arterial pulmonar o el gasto cardiaco, y no se altera en grado importante la presión arterial sistémica; estos índices también son relativamente estables cuando se administra la nalbufina a pacientes con infarto de miocardio agudo. La nalbufina produce menos efectos secundarios en dosis de 10 mg o menos; la sedación, la sudoración y la cefalea son las más frecuentes. En dosis mucho más altas (70 mg) pueden presentarse efectos adversos psicotomiméticos (p. ej., disforia, pensamientos rápidos y distorsiones de la imagen corporal). La nalbufina es metabolizada en el hígado y tiene una semivida plasmática de 2 a 3 h. La nalbufina tiene una potencia de 20 a 25% cuando se administra por vía oral que cuando se administra por vía intramuscular. La administración prolongada de nalbufina puede producir dependencia física. El síndrome de abstinencia tiene una intensidad similar a la observada con la pentazocina.

USOS TERAPÉUTICOS. Se utiliza clorhidrato de nalbufina para producir analgesia. Dado que es un agonista-antagonista, la administración a pacientes que han estado recibiendo opioides morfínicos puede crear dificultades a menos que se interponga un intervalo breve sin la administración del fármaco. La dosis usual en el adulto es 10 mg por vía parenteral cada 3 a 6 h; ésta puede aumentar a 20 mg en individuos que no toleran el fármaco. Una advertencia: los compuestos que actúan a través del receptor KOR se ha comunicado que son relativamente más eficaces en las mujeres que en los varones.

BUTORFANOL

Butorfanol es un congénere morfinano con acciones similares a las de la pentazocina y la nalbufina: agonista de receptor KOR y antagonista de receptores MOR.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS. En pacientes posoperados, una dosis parenteral de 2 a 3 mg de butorfanol produce analgesia y depresión respiratoria aproximadamente igual a la producida por 10 mg de morfina u 80 a 100 mg de meperidina. La semivida plasmática del butorfanol es 3 h aproximadamente. Al igual que la pentazocina, las dosis analgésicas de butorfanol producen un incremento de la presión arterial pulmonar y del trabajo del corazón; disminuye un poco la presión arterial sistémica. Los principales efectos secundarios del butorfanol son somnolencia, debilidad, sensación de flotar y náuseas. Si bien la incidencia de efectos secundarios psicotomiméticos es más baja que con dosis equianalgésicas de pentazocina, son cualitativamente similares. La administración nasal se acompaña de somnolencia y mareos. Puede presentarse dependencia física.

USOS TERAPÉUTICOS. El tartrato de butorfanol se utiliza para el alivio del dolor agudo (p. ej., posoperatorio) y debido a su potencial para antagonizar agonistas del receptor MOR no se debe utilizar en combinación. Debido a sus efectos secundarios sobre el corazón, es menos útil que la morfina o la meperidina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto del miocardio. La dosis usual es de 1 a 4 mg del tartrato administrado por vía intramuscular, o 0.5 a 2 mg administrados por vía intravenosa, cada 3 a 4 h. Se dispone de una formulación nasal y ha resultado eficaz para el alivio del dolor, incluido el dolor de la migraña.

BUPRENORFINA

La buprenorfina es un agonista de MOR muy lipófilo, y tiene una potencia 25 a 50 veces mayor que la de la morfina. Es un agonista parcial de MOR (p. ej., tiene actividad intrínseca limitada) y por consiguiente puede desplegar un antagonismo cuando se utiliza junto con un agonista completo.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. La buprenorfina produce analgesia y otros efectos sobre el SNC que son cualitativamente similares a los de la morfina. Aproximadamente 0.4 mg de buprenorfina son equianalgésicos a 10 mg de morfina administrada por vía intramuscular. Algunos de los efectos subjetivos y de depresión respiratoria son claramente más lentos de inicio y duran más que los de la morfina. La buprenorfina es un agonista parcial del receptor MOR; por tanto, puede causar síntomas de abstinencia en pacientes que han estado recibiendo agonistas de receptor μ durante varias semanas. Antagoniza la depresión respiratoria que producen dosis anestésicas de fentanilo más o menos con la misma eficacia que la naloxona sin contrarrestar por completo el alivio del dolor del opioide. La depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina se pueden evitar mediante la administración previa de naloxona,

pero no son fácilmente contrarrestados por las dosis altas de naloxona una vez que se han producido los efectos, lo cual probablemente se debe a la lenta disociación de la buprenorfina de los receptores opioideos. La semivida para la disociación de los receptores es 166 min para la buprenorfina, por contraposición a 7 min para el fenanilo. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina pueden no ser paralelas a los efectos clínicos. Los efectos cardiovasculares y otros efectos secundarios (p. ej., sedación, náuseas, vómitos, mareos, sudoración y cefalea) parecen ser similares a los de los opioides morfínicos.

La buprenorfina administrada por vía sublingual (0.4 a 0.8 mg) produce una analgesia satisfactoria en pacientes posoperados. Las concentraciones en la sangre alcanzan el máximo al cabo de 5 min de la inyección intramuscular y en 1 a 2 h después de la administración oral o sublingual. Aunque la semivida plasmática es de casi 3 h, esta cifra tiene poca relación con la rapidez de desaparición de los efectos. Se detectan en la orina metabolitos N-desalquilados y conjugados por igual, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin modificación en las heces. Cuando se suspende la buprenorfina, sobreviene un síndrome de abstinencia cuyo inicio se retrasa de dos a 14 días y persiste durante una a dos semanas.

USOS TERAPÉUTICOS. La inyección de buprenorfina tiene indicaciones como analgésico. Las formulaciones orales de buprenorfina y buprenorfina en combinación en dosis fija con naloxona se utilizan para el tratamiento de la dependencia a opioides. La dosis intramuscular o intravenosa usual para la analgesia es 0.3 mg administrados cada 6 h. La buprenorfina es metabolizada a norbuprenorfina por el sistema CYP3A4 y no se debe administrar con inhibidores conocidos de CYP3A4 (p. ej., antimicóticos azoles, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa de VIH) o fármacos que inducen a la actividad de CYP3A4 (p. ej., algunos anticonvulsivos y la rifampicina).

ANTAGONISTAS OPIOIDEOS

Diversos compuestos se unen de manera competitiva a uno o más de los receptores opioideos, despliegan escasa o nula actividad intrínseca y antagonizan intensamente los efectos de los agonistas de receptores.

Los cambios relativamente leves en la estructura de un opioide pueden convertir un fármaco que es principalmente un agonista en uno con acciones antagonistas en uno o más tipos de receptores opioideos. Las sustituciones simples transforman la morfina en nalorfina, levorfanol a levalorfano y oximorfona a naloxona o naltrexona. En algunos casos se producen congéneres que son antagonistas competitivos en el receptor MOR pero que también tienen acciones agonistas en los receptores KOR; la nalorfina y el levalorfano tienen tales propiedades. Otros congéneres, sobre todo naloxona y naltrexona, al parecer carecen de acciones agonistas e interactúan con todos los tipos de receptores opioideos, aunque con algunas afinidades un poco diferentes. Nalmefeno (no comercializado en Estados Unidos) es un antagonista de MOR puro que es más potente que la naloxona. La mayor parte de estos compuestos son relativamente liposolubles y tienen una excelente biodisponibilidad en el SNC después de su administración sistémica. El reconocimiento de que es necesario el antagonismo limitado a las zonas periféricas condujo a la producción de compuestos que tienen deficiente biodisponibilidad en el SNC como la metilnaltrexona.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los antagonistas opioideos tienen una utilidad terapéutica evidente en el tratamiento de la sobredosis de opioides. En circunstancias ordinarias, estos antagonistas de opioides producen pocos efectos cuando no hay un agonista exógeno. Sin embargo, en determinadas situaciones (p. ej., choque), cuando se activan los sistemas opioideos endógenos, la administración de un agonista opioide solo puede tener consecuencias visibles.

EFECTOS EN LA AUSENCIA DE AGONISTAS OPIOIDEOS. Las dosis subcutáneas de naloxona de hasta 12 mg no producen efectos distinguibles en los seres humanos y 24 mg sólo producen somnolencia leve. La naltrexona también es un antagonista relativamente puro pero con una eficacia oral más alta y una duración de acción más prolongada. Los efectos de los antagonistas de receptores de opioides suelen ser sutiles y escasos. Muy probablemente esto refleja los bajos grados de actividad tónica y la complejidad organizativa de los sistemas opioideos en diversos sistemas fisiológicos. El antagonismo de opioides en el ser humano conlleva efectos variables que fluctúan desde ninguno hasta una hiperalgesia leve. No obstante, diversos estudios han señalado que fármacos como la naloxona parecen atenuar los efectos analgésicos de la medicación placebo y la acupuntura.

Los péptidos opioideos endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisaria al parecer al ejercer efectos inhibidores tónicos sobre la liberación de algunas hormonas hipotalámicas (capítulo 38). En consecuencia, la administración de naloxona o naltrexona aumenta la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina y hormona liberadora de corticotropina y eleva las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, lo mismo que de hormonas esteroides producidas por sus órganos blanco. La naloxona estimula la liberación de prolactina en las mujeres. Los péptidos opioideos endógenos probablemente desempeñan algún papel en la regulación de la alimentación o el metabolismo energético; sin embargo, la naltrexona no acelera la pérdida de peso en individuos muy obesos, aun cuando la administración a corto plazo de antagonistas opioideos reduzca la ingesta de alimento en individuos delgados y obesos. La administración a largo plazo de antagonistas aumenta la densidad de los receptores opioideos en el cerebro y produce una acentuación transitoria de las respuestas a la administración subsiguiente de agonistas de opioides.

EFECTOS EN LA PRESENCIA DE AGONISTAS OPIOIDEOS

Efectos antagonistas. Pequeñas dosis de naloxona (0.4 a 0.8 mg) por vía intramuscular o intravenosa evitan o *rápidamente* contrarrestan los efectos de los agonistas de receptores. En pacientes con depresión respiratoria se observa un aumento de la frecuencia respiratoria al cabo de 1 a 2 min. Se neutralizan los efectos sedantes y la presión arterial, si está baja, se normaliza. Se necesitan dosis más altas de naloxona para antagonizar los efectos depresores de la respiración que tiene la buprenorfina; 1 mg de naloxona por vía intravenosa bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína. La naloxona neutraliza los efectos psicotomiméticos y disfóricos de los agonista-antagonistas como la pentazocina, pero dosis mucho más altas (10 a 15 mg) son necesarias. La duración de los efectos antagonistas depende de la dosis pero por lo general es de 1 a 4 h. El antagonismo de los efectos opioideos por la naloxona a menudo se acompaña de un fenómeno de "rebasamiento". Por ejemplo, la frecuencia respiratoria deprimida por los opioides se vuelve transitoriamente más alta que la previa al periodo de la depresión. La liberación de rebote de las catecolaminas puede causar hipertensión, taquicardia y arritmias ventriculares. También se ha comunicado edema pulmonar.

Efectos en pacientes dependientes de opioides. En personas que son dependientes de opioides morfínicos, las dosis subcutáneas pequeñas de naloxona (0.5 mg) desencadenan un síndrome de abstinencia moderado a grave que es muy similar al observado después de la abstinencia súbita de opioides, excepto que el síndrome aparece al cabo de algunos minutos de la administración y desaparece en 2 h, aproximadamente. La gravedad y la duración del síndrome están relacionadas con la dosis del antagonista y el grado y el tipo de dependencia. La naloxona produce fenómenos de rebasamiento indicativos de una dependencia física aguda temprana 6 a 24 h después de una sola dosis de un agonista de receptores μ.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Aunque la naloxona se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, es metabolizada casi completamente por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica y por tanto se debe administrar por vía parenteral. La semivida de la naloxona es 1 h, aproximadamente, pero su duración de acción clínicamente eficaz puede incluso ser menor. En comparación con la naloxona, la naltrexona tiene más eficacia por la vía oral, y su duración de acción se aproxima a 24 h después de dosis orales moderadas. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan al cabo de 1 a 2 h y luego disminuyen con una semivida de casi 3 h. La naltrexona es metabolizada a 6-naltrexol, que es un antagonista más débil con una semivida de 13 h, aproximadamente. La naltrexona es mucho más potente que la naloxona y dosis orales de 100 mg administradas a pacientes adictos a los opioides producen concentraciones en los tejidos que son suficientes para bloquear los efectos euforígenos de dosis intravenosas de 25 mg de heroína durante 48 h. La metilnaltrexona es similar a la naltrexona; es convertida en isómeros de metil-6-naltrexol y eliminada principalmente como un fármaco sin cambio con la secreción renal activa. La semivida de la metilnaltrexona es alrededor de 8 h.

USOS TERAPÉUTICOS

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS DE OPIOIDE. Los antagonistas opioideos, sobre todo la naloxona, tienen una aplicación establecida en el tratamiento de la toxicidad provocada por opioide, sobre todo depresión respiratoria. Su especificidad es tal que la neutralización de la naloxona prácticamente es diagnóstica de que un opioide está contribuyendo a la depresión. La naloxona tiene una acción rápida para contrarrestar la depresión respiratoria que acompañan a las dosis elevadas de opioides. Se ha de ajustar con cautela ya que también puede desencadenar abstinencia en individuos dependientes y producir efectos secundarios cardiovasculares adversos. La duración de la acción de la naloxona es relativamente breve y a menudo se debe administrar en forma repetida o mediante una infusión continuada. También se han utilizado los antagonistas opioideos con eficacia para disminuir la depresión respiratoria neonatal secundaria a la administración intravenosa o intramuscular de opioides a la madre. En el recién nacido, la dosis inicial es 10 μg/kg administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO. Los antagonistas limitados a la periferia como la metilnaltrexona desempeñan una función muy importante en el tratamiento del estreñimiento y la motilidad reducida del tubo digestivo que se presenta en el paciente que recibe tratamiento crónico con opioides (como para dolor crónico o mantenimiento con metadona). Otras estrategias para el tratamiento del estreñimiento provocado por opioides se describen en el capítulo 46.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES DE ABUSO. Hay un interés en el empleo de antagonistas opioideos como la naltrexona como un complemento del tratamiento de diversos síndromes de dependencia no opioidea como el alcoholismo (capítulos 23 y 24), en los que un antagonista opioideo disminuye la probabilidad de recaídas. Es interesante que los pacientes con un polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen MOR tengan tasas de recaídas significativamente más bajas en el alcoholismo cuando se tratan con naltrexona. La naltrexona está aprobada por la FDA para el tratamiento del alcoholismo.

ANTITUSIVOS DE ACCIÓN CENTRAL

La tos es un mecanismo fisiológico útil que sirve para despejar las vías respiratorias de material extraño y secreciones excesivas. No se debe suprimir de manera indiscriminada. Sin embargo, hay situaciones en las cuales la tos no sirve a algún propósito útil sino en cambio puede molestar al paciente, evitar el reposo

y sueño, o dificultar el cumplimiento de esquemas de medicación por lo demás útiles (p. ej., tos provocada por un inhibidor de la enzima conversiva de angiotensina [ACE]). En tales situaciones, el médico ha de tratar de sustituir un fármaco con diferentes efectos secundarios (p. ej., un antagonista de AT1 en vez del inhibidor de ACE) o añadir un antitusivo que reducirá la frecuencia o la intensidad de los accesos de tos. Una serie de fármacos reducen la tos a consecuencia de sus acciones centrales, tales como los analgésicos opioides (codeína, hidrocodona y dihirocodeína son los que se utilizan más a menudo). La supresión de la tos a menudo ocurre con dosis más bajas de opioides que las necesarias para la analgesia. Una dosis de codeína oral de 10 o 20 mg aunque es ineficaz para la analgesia, produce un efecto antitusivo demostrable, y las dosis más altas producen incluso más supresión de la tos crónica. A continuación se describen algunos otros fármacos antitusivos.

DEXTROMETORFANO

El dextrometorfano (D-3-metoxi-N-metilmorfinano) es el D-isómero del análogo de la codeína metorfano; sin embargo, a diferencia de L-isómero, no tiene propiedades analgésicas o aditivas y no actúa a través de los receptores opioideos. El fármaco tiene una acción central y eleva el umbral para la tos. Su eficacia en pacientes con tos patológica se ha demostrado en estudios controlados; su potencia es casi igual a la de la codeína, pero el dextrometorfano produce menos efectos secundarios subjetivos y digestivos. En dosis terapéuticas, el fármaco no inhibe la actividad ciliar y sus efectos antitusivos persisten durante 5 a 6 h. Su toxicidad es baja, pero dosis muy altas pueden ocasionar depresión del SNC. La dosis promedio de hidrobromuro de dextrometorfano en el adulto es 10 a 30 mg, tres a seis veces al día, sin sobrepasar 120 mg al día. El fármaco es comercializado para venta sin receta en líquidos, jarabes, cápsulas, tiras solubles, tabletas para chupar, paletas congeladas o en combinación con antihistamínicos, broncodilatadores, expectorantes y descongestivos. Una suspensión de dextrometorfano de liberación prolongada está aprobada para la administración dos veces al día.

Aunque se sabe que el dextrometorfano funciona como un antagonista del receptor NMDA, los sitios de unión del dextrometorfano no están limitados a la distribución conocida de los receptores NMDA. Por consiguiente, todavía no se ha esclarecido el mecanismo por el cual el dextrometorfano ejerce su efecto antitusivo.

OTROS ANTITUSIVOS. La folcodina [3-O-(2-morfolinoetil) morfina] se utiliza clínicamente en muchos países fuera de Estados Unidos. Aunque la folcodina tiene una relación estructural con los opioides, no ejerce acciones opioideas. La folcodina tiene por lo menos la misma eficacia que la codeína como antitusivo; tiene una semivida prolongada y se puede administrar una o dos veces al día.

Benzonatato es un derivado de poliglicol de cadena larga químicamente relacionado con la procaína y se considera que ejerce su acción antitusiva sobre los receptores al estiramiento o la tos presentes en el pulmón, así como mediante un mecanismo central. Se formula en cápsulas orales y la dosis es 100 mg tres veces al día; se han utilizado sin riesgo dosis de hasta 600 mg al día.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACO ANALGÉSICOS

Además de las formulaciones orales y parenterales habituales para los opioides, se han desarrollado muchos otros métodos de administración para tratar de mejorar la eficacia terapéutica y a la vez minimizar los efectos secundarios.

ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE (PCA). Con esta modalidad, el paciente tiene un control limitado de la dosis de opioide de una bomba de infusión programada dentro de variables muy estrictas. Se puede utilizar la PCA para la administración intravenosa, epidural o intratecal de opioides. Esta técnica evita los retrasos inherentes a la administración por el personal sanitario y por lo general permite la mejor alineación entre el control del dolor y las diferencias individuales en la percepción del dolor y la reactividad a los opioides.

ADMINISTRACIÓN RAQUÍDEA. La administración de opioides en el espacio epidural o intratecal proporciona un acceso más directo a la primera sinapsis procesadora del dolor en el asta dorsal de la médula espinal. Esto permite utilizar dosis considerablemente más bajas que las necesarias para la administración oral o parenteral (cuadro 18-5).

Los opioides epidurales e intratecales tienen sus propios efectos secundarios dependientes de la dosis, tales como prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria y retención urinaria. Los opioides hidrófilos como la morfina tienen tiempos de residencia más prolongados en el líquido cefalorraquídeo; como consecuencia, después de la administración intratecal o epidural de morfina, se puede observar una depresión respiratoria tardía hasta por 24 h después de una dosis de carga. El riesgo de depresión respiratoria tardía disminuye con los opioides más lipófilos. La utilización de opioides intrarraquídeos en el paciente que nunca ha recibido opioides se reserva para el control del dolor posoperatorio en un ámbito de vigilancia intrahospitalaria. La administración epidural de opioides se ha vuelto muy usual en el tratamiento del dolor posoperatorio y para obtener analgesia durante el parto. Se alcanzan concentraciones de opioides sistémicas más bajas con los opioides epidurales, lo que origina menos transporte placentario y menos

Cuadro 18-5

Opioides epidurales o intratecales para el tratamiento del dolor agudo (carga) o crónico (infusión).

FÁRMACO	DOSIS INDIVIDUAL (mg)[a]	VELOCIDAD DE INFUSIÓN (mg/h)[b]	INICIO (min)	DURACIÓN DEL EFECTO DE UNA SOLA DOSIS (h)[c]
Epidural				
Morfina	1 a 6	0.1 a 1.0	30	6 a 24
Meperidina	20 a 150	5 a 20	5	4 a 8
Metadona	1 a 10	0.3 a 0.5	10	6 a 10
Hidromorfona	1 a 2	0.1 a 0.2	15	10 a 16
Fentanilo	0.025 a 0.1	0.025 a 0.10	5	2 a 4
Sufentanilo	0.01 a 0.06	0.01 a 0.05	5	2 a 4
Alfentanilo	0.5 a 1	0.2	15	1 a 3
Subaracnoidea (intratecal)				
Morfina	0.1 a 0.3		15	8 a 24+
Fentanilo	0.005 a 0.025		5	3 a 6

[a] Las dosis bajas pueden ser eficaces cuando se administran a los ancianos o cuando se inyectan en la región torácica.
[b] Si se combina con un anestésico local valorar el empleo de bupivacaína al 0.0625%.
[c] La duración de la analgesia es muy variable; las dosis más altas producen una duración más prolongada. Con la excepción de la morfina epidural/intratecal o el sufentanilo epidural, todas las demás aplicaciones de opioides raquídeos se consideran extraoficiales.
Fuente: con adaptaciones de International Association for the Study of Pain, 1992.

potencial para la depresión respiratoria del recién nacido. Los fármacos aprobados para administración raquídea son algunas formulaciones sin conservadores de sulfato de morfina y sufentanilo. La vía de administración raquídea representa un nuevo entorno en el que el neuroeje puede estar expuesto a concentraciones demasiado elevadas de un compuesto durante un periodo prolongado; la tolerabilidad por otra vía (p. ej., vía oral, vía intravenosa) puede no aplicarse a la tolerabilidad después de la administración raquídea.

Los narcóticos intrarraquídeos a menudo combinados con otros compuestos como los anestésicos locales, los bloqueantes de los conductos del calcio de tipo N (p. ej., ziconotida), los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos y los agonistas de los receptores $GABA_B$. La sinergia entre los fármacos con diferentes mecanismos permite la utilización de concentraciones más bajas de los dos compuestos, lo que minimiza los efectos secundarios y las complicaciones provocadas por los opioides.

ADMINISTRACIÓN RECTAL. Esta vía es una alternativa para los pacientes con dificultades para la deglución o con otros trastornos orales y que prefieren una vía menos cruenta que la administración parenteral. Esta vía no es bien tolerada por la mayoría de los niños. El inicio de acción es al cabo de 10 min. En Estados Unidos, sólo se dispone de morfina e hidromorfona en formulaciones de supositorios rectales.

ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA ORAL. Los opioides se pueden absorber a través de la mucosa oral con más rapidez que a través del estómago. La biodisponibilidad es mayor debido a que se evita el metabolismo de primer paso y los opioides lipófilos se absorben mejor por esta vía que los compuestos hidrófilos como la morfina. Un sistema de administración transmucosa que suspende el fentanilo en una paleta azucarada disoluble o una tableta bucal de disolución rápida y una "película" de fentanilo bucal están aprobadas por la FDA para el tratamiento del dolor por cáncer.

ADMINISTRACIÓN TRANSNASAL. El butorfano, un agonista de receptor KOR y antagonista de receptor MOR, se ha utilizado por vía intranasal. En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos una atomización transnasal de fentanilo a base de pectina para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer. La administración es bien tolerada y el alivio del dolor ocurre 10 min después de la administración.

ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA. Los parches de fentanilo transdérmicos están aprobados para utilizarse en el dolor persistente. El opioide penetra en la piel y se establece una "reserva" en la capa del estrato córneo. Sin embargo, la fiebre y las fuentes de calor externo (apósitos térmicos, baños calientes) pueden aumentar la absorción de fentanilo

y potencialmente originar una sobredosis. Esta modalidad es adecuada para el tratamiento del dolor por cáncer debido a su facilidad de utilización, duración de acción prolongada y concentraciones sanguíneas estables. Puede haber una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas después de una determinada dosis. La semivida plasmática después de retirar el parche es 17 h, aproximadamente. Por consiguiente, si se presenta sedación excesiva o depresión respiratoria, puede ser necesario mantener por un periodo prolongado las infusiones de antagonistas. Los efectos secundarios dermatológicos de los parches, como exantema y prurito, por lo general son leves. Se ha sabido de pacientes adictos a opioides que mastican los parches y reciben una sobredosis.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento del dolor es un elemento importante de cualquier intervención terapéutica. El no controlar adecuadamente el dolor puede tener consecuencias negativas importantes en las funciones como hiperreactividad autonómica (aumento de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, supresión de la motilidad del tubo digestivo, disminución de las secreciones), disminución de la movilidad que conduce a pérdida de la condición, emaciación muscular, rigidez articular y descalcificación y puede contribuir a cambios nocivos en el estado psicológico (depresión, síndromes de emotividad, ansiedad). De acuerdo con muchas organizaciones de acreditamiento de hospitales y según las leyes de muchos estados, la evaluación apropiada del dolor y el tratamiento adecuado del dolor se consideran patrones asistenciales, considerándose el dolor el "quinto signo vital".

GUÍAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES

La Organización Mundial de la Salud proporciona una escala de tres pasos como una guía para tratar tanto el dolor por cáncer como el dolor no canceroso crónico (cuadro 18-6). La escala de tres pasos recomienda el uso de terapias más conservadoras antes de iniciar el tratamiento con opioides. Los opioides más débiles pueden sustituirse con opioides más potentes en casos de dolor moderado y grave. Los antidepresivos como la duloxetina y amitriptilina que se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático crónico tienen acciones analgésicas intrínsecas limitadas en el dolor agudo; sin embargo, los antidepresivos pueden intensificar la analgesia provocada por la morfina. Cuando hay dolor intenso, los opioides se han de valorar más pronto.

Múltiples asociaciones y organismos tienen publicadas directrices para la utilización de opioides potentes en el tratamiento del dolor. Aunque un poco diferentes en sus particularidades, todas las directrices hasta el momento comparten los criterios presentados en el cuadro 18-7. En el cuadro 18-8 se considera por separado la administración de metadona.

Las recomendaciones para la administración oral y parenteral de los opioides que se suelen utilizar (cuadro 18-2) sólo son guías. Suelen construirse con la utilización de estos fármacos en el tratamiento del dolor agudo (p. ej., posoperatorio) en pacientes que nunca han recibido opioides. Hay una serie de factores que contribuye a los requisitos de la administración (descritos en secciones subsiguientes).

Cuadro 18-6

Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud.[a]

Paso 1 Dolor leve a moderado

No opioideo ± fármaco complementario.

- Se debe utilizar paracetamol o un NSAID, a menos que haya contraindicaciones. Los fármacos complementarios son los que intensifican la eficacia analgésica, tratan los síntomas concomitantes que exacerban el dolor, o proporcionan actividad analgésica independiente para tipos específicos de dolor.

Paso 2 Dolor leve a moderado o dolor no controlado después del Paso 1

Opioide de acción breve si es necesario ± no opioide las 24 h (ATC) ± fármaco complementario.

- Se debe añadir morfina, oxicodona o hidromorfona al paracetamol o a un NSAID para una máxima flexibilidad de la dosis de opioide.

Paso 3 Dolor moderado a intenso o dolor que no se controla después del Paso 2

Opioide de liberación sostenida/acción prolongada ATC o infusión continua + opioide de acción breve según sea necesario ± no opioide ± fármaco complementario.

- Hay indicaciones para oxicodona, morfina, oximorfona o fentanilo transdérmico de liberación sostenida.

[a] *http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/*

Cuadro 18-7

Guías para la utilización de opioides en el tratamiento del dolor crónico.

- *Valoración del paciente:* los antecedentes personales patológicos completos y la exploración física se deben realizar y documentar en la historia clínica.
- *Plan de tratamiento:* el plan de tratamiento debe especificar los objetivos que se utilizan para determinar la eficacia del tratamiento.
- *Consentimiento informado y acuerdo:* el médico debe documentar los riesgos, las ventajas y las alternativas al tratamiento crónico con opioides con el paciente. Muchos médicos han elaborado un "contrato de opioide" que señala las responsabilidades del médico y el paciente para la prescripción continuada de sustancias controladas.
- *Revisión periódica:* a intervalos aceptables, el médico debe atender al paciente para revisar el curso del tratamiento y documentar los resultados de interconsultas, resultados de diagnóstico, pruebas en el laboratorio así como la eficacia del tratamiento.
- *Consulta:* el médico debe remitir al paciente a interconsulta cuando sea apropiado.
- *Documentación/registros médicos:* el médico debe mantener los registros médicos actualizados y completos que incluyan: a) antecedentes personales patológicos y exploración física; b) resultados diagnósticos, terapéuticos y de laboratorio; c) valoraciones e interconsultas; d) objetivos de tratamiento; e) exposición de los riesgos y beneficios f) tratamiento; g) medicamentos con fecha, tipo, dosis y cantidad prescrita; h) instrucciones y acuerdos, e i) revisiones periódicas.
- *Cumplimiento con las leyes y los reglamentos relativos a sustancias controladas:* para prescribir, dispensar o administrar sustancias controladas, el médico debe estar autorizado en el estado que ejerce y cumplir con los reglamentos estatales y federales que sean aplicables.

VARIABLES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LOS OPIOIDES

Hay una variabilidad individual considerable en las respuestas a los opioides. Una dosis intramuscular estándar de 10 mg de sulfato de morfina aliviará el dolor intenso en forma adecuada en sólo dos de tres pacientes. La concentración analgésica eficaz mínima para los opioides como la morfina, la meperidina (petidina), el alfentanilo y el sufentanilo, varían en los pacientes en factores que van de 5 a 10.

En la 12a. edición del texto original se abordan diversos aspectos que pueden afectar la respuesta del paciente a los opioides, incluido el estado físico del paciente, enfermedades, intensidad del dolor, tipo de dolor, agudeza y cronicidad del dolor, tolerancia a opioides, variables farmacocinéticas y factores genéticos. Estos factores afectarán la elección del compuesto y su vía de administración. Otros aspectos a considerar son la rotación de opioide (cambio a un diferente opioide cuando el paciente no alcanza un beneficio o los efectos secundarios se vuelven limitantes antes que sea suficiente la analgesia) y el tratamiento combinado.

Algunas combinaciones de opioides son útiles. Por ejemplo, en un estado doloroso crónico con dolor incidente periódico o intercurrente, el paciente puede recibir una formulación de liberación lenta de morfina para el alivio del dolor

Cuadro 18-8

Guías para la conversión de morfina oral en metadona.

DOSIS DIARIA DE MORFINA (mg/24 h, oral)	COCIENTES DE CONVERSIÓN MORFINA (oral) : METADONA (oral)
< 100	6 : 1
101 a 300	8 : 1
301 a 600	10 : 1
601 a 800	12 : 1
801 a 1 000	15 : 1
> 1 001	20 : 1

Nota: Al convertir de metadona a morfina, utilizar una conversión de 3:1.

basal y el dolor incidente agudo puede tratarse con una formulación de acción breve o de inicio rápido como fentanilo bucal. Para el dolor inflamatorio o nociceptivo, los opioides pueden combinarse útilmente con otros analgésicos, como los antiinflamatorios no esteroides, o el paracetamol (cuadro 18-9). En algunas situaciones, los antiinflamatorios no esteroides pueden proporcionar una analgesia similar a la que producen 60 mg de codeína. En el caso del dolor neuropático, otras clases de fármacos pueden ser útiles en combinación con el opioide. Por ejemplo, los antidepresivos que bloquean la recaptación de amina, como aminitriptilina o duloxetina, y los anticonvulsivos como la gabapentina, intensifican el efecto analgésico y pueden ser sinérgicos en otros estados que cursan con dolor.

USOS TERAPÉUTICOS NO ANALGÉSICOS DE LOS OPIOIDES

DISNEA. Se utiliza la morfina para aliviar la disnea de pacientes con insuficiencia ventricular izquierda aguda y edema pulmonar, y la respuesta a la morfina intravenosa puede ser espectacular. No se ha esclarecido el mecanismo subyacente a este alivio. Puede ser una alteración de la reacción del paciente al trastorno de la función respiratoria y una reducción indirecta del trabajo del corazón debido al menor temor y aprehensión. Sin embargo, es más probable que la principal ventaja se deba a los efectos cardiovasculares, como la disminución de la resistencia periférica y un incremento de la capacidad de los compartimientos vasculares periféricos y esplácnicos. La nitroglicerina, que también produce vasodilatación, puede ser mejor que la morfina en este trastorno. En los pacientes con gases sanguíneos normales pero con disnea grave a consecuencia de la obstrucción crónica del flujo de aire ("sopladores rosados"), la dihidrocodeína en dosis de 15 mg por vía oral antes del ejercicio reduce la sensación de disnea y aumenta la tolerancia al ejercicio. No obstante, los opioides por lo general no se deben utilizar en el edema pulmonar, a menos que también haya un dolor intenso.

COMPLEMENTOS DE ANESTÉSICOS. Las dosis altas de opioides, notablemente fentanilo y sufentanilo, se utilizan ampliamente como los principales compuestos anestésicos en muchos procedimientos quirúrgicos. Tienen efectos potentes de "evitación de MAC", por ejemplo, reducen las concentraciones de anestésico volátil por lo demás necesarias para producir una profundidad de anestesia adecuada. Aunque la respiración se deprime tanto que es necesaria la asistencia física, los pacientes pueden retener el estado de conciencia. Por tanto, al utilizar un opioide como el principal compuesto anestésico, se utiliza en conjunto con un fármaco que produzca pérdida del conocimiento y amnesia, como las benzodiacepinas o bajas concentraciones de anestésicos volátiles. Las dosis altas de opioide también producen rigidez intensa de la pared torácica y de los maseteros que precisa tratamiento concomitante con relajantes musculares para permitir la intubación y la ventilación.

TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD AGUDA POR OPIOIDES

La toxicidad opioidea aguda puede deberse a sobredosis clínica, sobredosis accidental o tentativas de suicidio. A veces se presenta un tipo de toxicidad tardía por la inyección de un opioide en zonas de piel helada o en pacientes con baja presión arterial y choque. El fármaco no se absorbe por completo y por

Cuadro 18-9

Resumen del sitio de acción de clases farmacológicas comunes y eficacia relativa en estados de dolor.

CLASE DE FÁRMACOS (ejemplos)	ACCIÓN DEL FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN[a]	EFICACIA RELATIVA EN ESTADOS DOLOROSOS[a]
NSAID (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, paracetamol	Inespecífica Inhibidores de COX	Periférico y raquídeo	Lesión de tejido >> estímulos agudos = lesión nerviosa = 0
Inhibidor de COX 2 (celecoxib)	Inhibidor selectivo de COX2	Periférico y raquídeo	Lesión de tejido >> estímulo agudo = lesión nerviosa = 0
Opioides (morfina)	Agonista de receptor μ	Suprarraquídeo y raquídeo	Lesión de tejido = estímulo agudo ≥ lesión nerviosa = 0 (véase este capítulo)
Anticonvulsivos (gabapentina)	Bloqueo del conducto de Na^+, subunidad $\alpha_2\delta$ del conducto de Ca^{2+}	Suprarraquídeo y raquídeo	Lesión de nervio > lesión de tejido = estímulo agudo = 0
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)	Inhibe la captación de 5HT/NE	Suprarraquídeo y raquídeo	Lesión de nervio > lesión de tejido = estímulo agudo = 0

[a]Según lo definen los estudios en modelos preclínicos. Véase 12a. edición del texto original, cuadro 18-8.

tanto se puede administrar una dosis subsiguiente. Cuando se restablece la circulación normal, se absorbe súbitamente una cantidad excesiva. En individuos no tolerantes, la toxicidad importante con metadona puede presentarse tras la ingestión oral de 40 a 60 mg. En el caso de la morfina, un adulto normal sin dolor, probablemente no morirá después de dosis orales de menos de 120 mg ni tendrá toxicidad grave con menos de 30 mg por vía parenteral.

SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO. El paciente que ha tomado sobredosis de un opioide por lo general se encuentra estuporoso o, si ha tomado una sobredosis considerable, puede estar en coma profundo. La frecuencia respiratoria estará muy baja o el paciente puede tener apnea y cianosis. Si se restablece rápidamente la oxigenación adecuada, mejorará la presión arterial; si la hipoxia persiste sin tratamiento, puede haber lesión capilar y se necesitan medidas para combatir el estado de choque. Las pupilas estarán simétricas y puntiformes; sin embargo, si la hipoxia es grave, pueden estar dilatadas. Disminuye la formación de orina. Se desploma la temperatura corporal y la piel se vuelve fría y húmeda. Los músculos esqueléticos están fláccidos, la mandíbula está relajada y la lengua puede desplazarse hacia atrás y bloquear la vía respiratoria. A veces se observan convulsiones francas en lactantes y niños. Cuando ocurre la muerte, casi siempre es por insuficiencia respiratoria. Aun cuando se restablezca la respiración, de todas maneras puede ocurrir la muerte como consecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de coma, por ejemplo, neumonía o choque.

TRATAMIENTO. El primer paso consiste en establecer la permeabilidad de la vía respiratoria y ventilar al paciente. Los antagonistas opioideos pueden producir una reversión considerable de la depresión respiratoria grave y el antagonista naloxona es el tratamiento de elección. Sin embargo, se ha de tener cuidado en evitar desencadenar abstinencia en pacientes dependientes, quienes pueden ser muy sensibles a los antagonistas. El método más inocuo es diluir la dosis de naloxona usual (0.4 mg) y administrarla lentamente por vía intravenosa, vigilar la función de alerta y la respiratoria. Con cuidado, por lo general es posible contrarrestar la depresión respiratoria sin desencadenar un síndrome de abstinencia importante. Cuando no se observa una respuesta con la primera dosis, se pueden administrar dosis adicionales. Se ha de observar a los pacientes por si presentan incrementos de rebote en la actividad del sistema nervioso simpático, los cuales pueden originar arritmias cardiacas y edema pulmonar. Para revertir la intoxicación por opioides en los niños, la dosis inicial de naloxona es 0.01 mg/kg. Si no se observa un efecto después de una dosis total de 10 mg, se puede razonablemente cuestionar la exactitud del diagnóstico. El edema pulmonar que a veces acompaña a una sobredosis de opioide puede contrarrestarse mediante respiración con presión positiva. Las convulsiones tónico-clónicas que a veces se observan como parte del síndrome tóxico con meperidina, propoxifeno y tramadol, son mitigadas tras el tratamiento con naloxona.

La presencia de depresores generales del SNC no evita el efecto saludable de la naloxona y en casos de intoxicaciones mixtas, la situación mejorará en gran parte debido al antagonismo de los efectos depresivos de la respiración que tiene el opioide (sin embargo, algunos datos indican que la naloxona y la naltrexona también pueden antagonizar algunas de las acciones depresivas de los sedantes-hipnóticos. No es necesario tratar de restablecer al paciente para que esté plenamente consciente. La duración de la acción de los antagonistas disponibles es más breve que la de muchos opioides; por consiguiente los pacientes pueden volver a caer en coma. Esto es muy importante cuando la sobredosis se debe a la metadona. Los efectos depresivos de estos fármacos pueden persistir durante 24 a 72 h, y han ocurrido muertes como consecuencia de la suspensión prematura de naloxona. En los casos de sobredosis de estos fármacos, se ha de valorar una infusión continua de naloxona. La toxicidad debida a sobredosis de pentazocina y otros opioides con acciones mixtas puede precisar dosis más altas de naloxona.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 19

Anestésicos generales y gases terapéuticos

Anestésicos generales

Los anestésicos generales deprimen las funciones del sistema nervioso central en grado suficiente para permitir la realización de operaciones quirúrgicas y métodos incómodos. Los anestésicos generales tienen índices terapéuticos pequeños, y por esa razón se necesita que sean administrados con gran cuidado. La selección de fármacos específicos y vías de administración para producir anestesia general se basa en sus propiedades farmacocinéticas y en los efectos secundarios de los productos, en el contexto de las técnicas diagnósticas o quirúrgicas planeadas y la consideración de la edad de cada persona, así como la entidad clínica existente.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ANESTESIA QUIRÚRGICA

La administración de un anestésico general sigue tres objetivos amplios:

1. *Llevar al mínimo los posibles efectos directos e indirectos nocivos de los fármacos y técnicas anestésicas.*
2. *Conservar la homeostasia fisiológica durante los procedimientos quirúrgicos* ya que éstos pueden acompañarse de pérdida hemática profusa, isquemia tisular, reperfusión de tejido isquémico, desplazamiento de líquidos, exposición a un entorno frío y perturbaciones de la coagulación.
3. *Mejorar los resultados posoperatorios* al practicar técnicas que bloqueen o traten componentes de la respuesta al estrés quirúrgico, que pueden originar secuelas a corto o largo plazos.

EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA ANESTESIA GENERAL. El efecto fisiológico más notable de la inducción de la anestesia es la disminución de la tensión arterial sistémica. Entre sus causas están la vasodilatación directa, la depresión del miocardio o ambos factores; disminución del control barorreceptor y un decremento generalizado en el tono simpático central. Los fármacos varían en la magnitud de sus efectos específicos, pero en todos los casos se intensifica la respuesta hipotensora por acción de la depleción volumétrica básica o la disfunción preexistente del miocardio.

EFECTOS DE LA ANESTESIA GENERAL EN EL APARATO RESPIRATORIO. Prácticamente todos los anestésicos generales aminoran o eliminan el impulso ventilatorio y los reflejos que conservan el libre tránsito por las vías respiratorias. Por esa razón, por lo regular se necesita asistir o controlar la ventilación, cuando menos durante algún lapso de la operación. Desaparece el reflejo nauseoso y hay disminución del estímulo tusígeno. También disminuye el tono del esfínter esofágico inferior, de tal forma que puede surgir reflujo pasivo o activo. La intubación endotraqueal es el factor principal que intervino en la disminución del número de fallecimientos por broncoaspiración durante la anestesia general. La miorrelajación es un complemento útil durante la inducción de la anestesia general, porque facilita la intubación o colocación de tubos o cánulas, que incluyen las endotraqueales. Los fármacos de bloqueo neuromuscular suelen utilizarse para lograr la relajación comentada (capítulo 11). En vez de la sonda endotraqueal se puede recurrir a una mascarilla y una mascarilla laríngea, que es una mascarilla inflable colocada en la bucofaringe para formar un sello alrededor de la glotis.

HIPOTERMIA. Los enfermos por lo común muestran hipotermia durante la cirugía (temperatura corporal < 36 °C) y entre las razones de su aparición se incluyen disminución de la temperatura ambiental, exposición de cavidades corporales (abiertas), soluciones intravenosas frías (IV), alteración del control termorregulador y decremento del metabolismo. El metabolismo y el consumo total de oxígeno corporal disminuyen cerca de 30% con la anestesia general, y con ello se reduce la generación de calor. La hipotermia puede ocasionar un incremento en la morbilidad perioperatoria. Prevenir la hipotermia es un objetivo importante de los cuidados en la anestesia.

NÁUSEA Y VÓMITO. Las náuseas y los vómitos siguen siendo problemas importantes después de la anestesia general y provienen de la acción de los anestésicos en la zona emetógena de quimiorreceptores y el centro del vómito en el tronco encefálico, que son modulados por serotonina (5HT), histamina, ACh y dopamina (DA). Los antagonistas del receptor $5HT_3$ como son el ondansetrón y el dolasetrón (capítulos 13 y 46), son muy eficaces para suprimir las náuseas y los vómitos. Otros fármacos de uso frecuente son también droperidol, metoclopramida, dexametasona y evitar el uso de N_2O. El empleo de propofol como fármaco de inducción y el ketorolaco como antiinflamatorio no esteroide en vez de opioides puede disminuir la incidencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos en el posoperatorio.

OTROS FENÓMENOS AL RECUPERAR EL ESTADO DE CONCIENCIA Y DESPUÉS DE LA OPERACIÓN. La hipertensión y la taquicardia son frecuentes conforme el sistema nervioso simpático recupera su tono, y son intensificadas por el dolor. Puede aparecer isquemia del miocardio o empeorar durante la recuperación de la conciencia en individuos con arteriopatía coronaria. La excitación durante la recuperación de la conciencia se observa en 5 a 30% de los pacientes y se caracteriza por taquicardia, inquietud, llanto, gemidos y forcejeo. Signos neurológicos que incluyen delirio, espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski suelen manifestarse en el individuo que recupera la conciencia después de la anestesia. A menudo surgen escalofríos después del acto anestésico, por disminución de la temperatura central del cuerpo. Una pequeña dosis de meperidina (12.5 mg) aminora la temperatura de la zona termorreguladora de los escalofríos e interrumpe eficazmente la actividad. La incidencia de los fenómenos que ocurren con la recuperación de la conciencia aminora enormemente con el uso de opioides y agonistas α_2 (dexmedetomidina).

En el periodo posoperatorio puede surgir obstrucción de vías respiratorias por los efectos residuales de los anestésicos. La función pulmonar disminuye después de todos los tipos de anestésicos y operaciones y puede aparecer hipoxemia. El control del dolor (analgesia) se complica a veces en el posoperatorio inmediato y en ocasiones aparece el problema de la supresión respiratoria que conlleva el uso de opioides. Las técnicas de anestesia regional constituyen parte importante de la estrategia perioperatoria que utiliza infiltración con anestésicos locales en heridas; bloqueos epidural, raquídeo y de plexos, y fármacos antiinflamatorios no esteroides, opioides, agonistas del receptor α_2 adrenérgico y antagonistas del receptor NMDA.

ACCIONES Y MECANISMOS DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

EL ESTADO ANESTÉSICO

Los componentes del estado anestésico comprenden:

- *Amnesia.*
- *Inmovilidad*, en respuesta a la estimulación nociva.
- *Aplacamiento de las respuestas autonómicas* a la estimulación nociva.
- *Analgesia.*
- *Inconsciencia.*

La potencia de los anestésicos generales se mide al cuantificar la concentración de los fármacos de ese tipo que impide los movimientos en reacción a la estimulación quirúrgica. En el caso de los anestésicos por inhalación, la potencia de los fármacos se mide en *unidades MAC* y se define 1 MAC (*minimum alveolar concentration*), como la concentración alveolar mínima que impide el movimiento en reacción a la estimulación quirúrgica en la mitad (50%) de los sujetos. Las ventajas de usar MAC como unidad de cuantificación incluyen:

- Es posible cuantificar de manera continua y seriada las concentraciones alveolares al medir la concentración anestésica televentilatoria por el uso de espectroscopia de infrarrojo o espectrometría de masas.
- Permite establecer una correlación directa de la concentración libre del anestésico en su sitio o sitio de acción en el SNC.
- Es un punto final fácil de medir que refleja un objetivo clínico importante.

También se puede utilizar para medir la potencia del anestésico puntos finales diferentes de la inmovilización. Por ejemplo, se han correlacionado la capacidad de responder a órdenes verbales ($MAC_{individuo\ consciente}$) y la capacidad de elaborar recuerdos, con la concentración anestésica alveolar. La respuesta verbal y la formación de recuerdos (memoria) quedan suprimidas con una fracción de MAC. La proporción de concentraciones de anestésicos necesarias para obtener amnesia e inmovilidad varía significativamente entre los diversos anestésicos por inhalación (óxido nitroso en comparación con isoflurano).

En términos generales, la potencia de los fármacos IV se define por medio de la concentración plasmática libre (en equilibrio) que hace que se pierda la respuesta a la incisión operatoria (u otros puntos finales) en la mitad (50%) de los sujetos.

MECANISMOS DE ANESTESIA

MECANISMOS CELULARES DE LA ANESTESIA. Los anestésicos generales producen dos efectos fisiológicos importantes a nivel celular:

- Los anestésicos por inhalación hiperpolarizan las neuronas, efecto importante en aquellas que actúan como "marcapasos" y en circuitos que generan pautas o características.
- Los anestésicos por inhalación y los que se aplican por vía IV ejercen efectos sustanciales en la transmisión sináptica y otros de menor cuantía en la generación o propagación de potenciales de acción.

Los anestésicos por inhalación inhiben las sinapsis excitadoras y activan las inhibidoras en diversos preparados. El isoflurano, anestésico por inhalación, inhibe claramente la liberación de neurotransmisores, en tanto que la pequeña reducción de la amplitud del potencial de acción presináptico generada por el isoflurano (reducción de 3% en la

concentración de MAC) inhibe sustancialmente la liberación de neurotransmisores. Los anestésicos por inhalación también actúan a nivel postsináptico y alteran la respuesta al neurotransmisor liberado. Según se piensa, tales acciones provienen de las interacciones específicas de dichos agentes en los receptores de neurotransmisores.

Los anestésicos intravenosos generan un número menor de efectos fisiológicos. Las acciones predominantes se realizan a nivel de la sinapsis, sitio en el cual ejercen efectos profundos y relativamente específicos en la respuesta postsináptica al neurotransmisor liberado. Casi todos los fármacos por vía IV actúan de modo preferente al intensificar la neurotransmisión inhibidora, en tanto que la ketamina inhibe de modo predominante la neurotransmisión excitadora en la sinapsis glutamatérgicas.

ACCIONES MOLECULARES DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES. Casi todos los anestésicos generales que se aplican por vía IV actúan de manera predominante a través de los receptores $GABA_A$ y tal vez por medio de algunas interacciones con otros conductos iónicos activados por ligandos como los receptores NMDA y los conductos de K^+ de dos poros.

Los conductos de cloruro activados por los receptores $GABA_A$ inhibidores (figuras 14-3 y 14-6) son sensibles a anestésicos de diversa índole que incluyen los fármacos halogenados por inhalación y otros muchos que se usan por vía IV (propofol, barbitúricos, etomidato y neuroesteroides). En concentraciones clínicas los anestésicos generales intensifican la sensibilidad del receptor $GABA_A$ a GABA y con ello activan la neurotransmisión inhibidora y deprimen la actividad del sistema nervioso. La acción de los anestésicos en el receptor $GABA_A$ probablemente es mediada por la unión del fármaco a sitios específicos en la proteína de dicho receptor (pero no compiten con GABA por su sitio de unión en dicho receptor). La capacidad del propofol y el etomidato para inhibir la respuesta a estímulos nocivos es mediada por un sitio específico en la subunidad β_3 del receptor $GABA_A$, en tanto que los efectos sedantes de dichos fármacos lo son por acción en la subunidad β_2.

Otros conductos iónicos activados por ligandos, que incluyen los *receptores glicínicos* y los *receptores ACh nicotínicos* neuronales, guardan semejanza estructural con los receptores $GABA_A$. Los receptores glicínicos pudieran intervenir para mediar la inhibición por parte de los anestésicos, de respuestas a estímulos nocivos. Los fármacos por inhalación intensifican la capacidad de la glicina para activar los *conductos de cloruro activados por glicina* (receptores glicínicos), que intervienen de manera importante en la neurotransmisión inhibidora de la médula espinal y el tronco encefálico. El propofol, los neuroesteroides y los barbitúricos también potencian las corrientes activadas por glicina, en tanto que tienen tal acción el etomidato y la ketamina. Las concentraciones subanestésicas de fármacos por inhalación inhiben algunas clases de receptores ACh nicotínicos de neuronas que al parecer median otros componentes de la anestesia como la analgesia o la amnesia.

Los únicos anestésicos generales que no ejercen efectos significativos en $GABA_A$ o receptores glicínicos son ketamina, óxido nitroso, ciclopropano y xenón. Ellos inhiben un tipo diferente de conducto iónico activado por ligando que es el receptor NMDA (figura 14-7 y cuadro 14-1). Los receptores NMDA son canales catiónicos activados por glutamato que muestran moderada selectividad por calcio y que intervienen en la modulación a largo plazo de respuestas sinápticas (potenciación por largo tiempo) y la neurotoxicidad mediada por glutamato.

Los anestésicos halogenados por inhalación activan algunos miembros de una clase de los conductos de K^+ conocidos como *conductos del dominio de dos poros*; otros miembros de la familia de dichos conductos son activados por xenón, óxido nitroso y ciclopropano. Los conductos mencionados están en sitios presinápticos y postsinápticos. Los conductos postsinápticos pueden constituir el sitio molecular, con cuya intervención estos agentes hiperpolarizan las neuronas.

Sitios anatómicos de acción de anestésicos. Según principios teóricos, los anestésicos generales pueden interrumpir la función del sistema nervioso en innumerables niveles que incluyen neuronas sensitivas periféricas, médula espinal, tronco encefálico y corteza cerebral. Muchos de tales compuestos causan (con algunas excepciones), disminución global en el metabolismo cerebral (CMR; *cerebral metabolic rate*) y en el flujo sanguíneo de dicha víscera (CBF; *cerebral blood flow*). Un signo constante de la anestesia general es que suprime el metabolismo en el tálamo, órgano que constituye un "relevo" importante, por el cual los impulsos sensitivos que provienen de la periferia ascienden y llegan a la corteza. La supresión de la actividad talámica puede actuar como un "interruptor" entre el estado consciente y el anestesiado. La anestesia general también suprime la actividad en regiones específicas de la corteza, incluidas la corteza mesioparietal, la del cíngulo en su zona posterior, la precuneal y la parietal inferior.

Las semejanzas entre el dormir natural y el estado anestesiado sugieren que los anestésicos podrían modular las vías endógenas de regulación del sueño que incluyen los núcleos preóptico ventrolateral (VLPO, *ventrolateral preoptic area*) y tuberomamilar. VLPO envía fibras GABA-érgicas inhibidoras a núcleos ascendentes del despertamiento, que a su vez establecen proyecciones con la corteza, el prosencéfalo y áreas subcorticales; el estado de vigilia es mediado por la liberación de histamina, 5HT, orexina, NE y ACh. Los agentes intravenosos y por inhalación con actividad en los receptores $GABA_A$ intensifican los efectos inhibidores de VLPO y con ello suprimen el estado consciente. La dexmedetomidina, agonista α_2 también incrementa la inhibición mediada por VLPO al suprimir el efecto inhibidor

Cuadro 19-1

Propiedades farmacológicas de los anestésicos parenterales.

FÁRMACO	Dosis de inducción IV (mg/kg)	Nivel hipnótico mínimo (μg/ml)	Duración de la dosis de inducción (min)	t_{12} β (h)	*CL* (mL/min/kg)	Unión a proteínas (%)	V_{SS} (L/kg)
Tiopental	3 a 5	15.6	5 a 8	12.1	3.4	85	2.3
Metohexital	1 a 2	10	4 a 7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	1.5 a 2.5	1.1	4 a 8	1.8	30	98	2.3
Etomidato	0.2 a 0.4	0.3	4 a 8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamina	0.5 a 1.5	1	10 a 15	3.0	19.1	27	3.1

Abreviatura: $t_{1/2}$β; semivida de la fase β; CL, eliminación; V_{SS}, volumen de distribución en el estado de equilibrio dinámico; EDTA, ácido etilendiaminotetracético; Na-MBS, metabisulfito de sodio; PG, propilenglicol; PL, fosfolípido.

de las neuronas del locus ceruleus en VLPO. Por último, los anestésicos por vía IV e inhalación deprimen la neurotransmisión del hipocampo, sitio probable de sus efectos amnésicos.

ANESTÉSICOS PARENTERALES

Los anestésicos parenterales son los fármacos de uso más común para inducir la anestesia en adultos. Su carácter lipófilo, junto con el riego relativamente grande del encéfalo y la médula espinal hacen que la anestesia comience en un breve plazo y dure poco después de una sola dosis rápida endovenosa (bolo). Los medicamentos al final se acumulan en el tejido graso. Cada fármaco tiene su conjunto peculiar de propiedades y efectos secundarios (cuadros 19-1 y 19-2). El propofol y el tiopental son dos de los fármacos parenterales más usados. El primero es provechoso en técnicas en que conviene la recuperación rápida del estado psíquico preoperatorio. El segundo tiene registros de inocuidad corroborados desde mucho tiempo. El etomidato por lo regular se reserva para personas que afrontan el riesgo de hipotensión, isquemia del miocardio o ambos trastornos. La ketamina se reserva mejor para asmáticos o niños a quienes se practicarán técnicas breves dolorosas.

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Los anestésicos parenterales son compuestos de moléculas pequeñas, hidrófobas, aromáticas o heterocíclicas sustituidas (figura 19-1). Su carácter hidrofóbico es el factor básico que rige su farmacocinética. Después de un solo bolo IV los fármacos en cuestión se dividen (partición) preferentemente en tejidos con gran riego y lipófilos del encéfalo y la médula espinal, en los cuales producen anestesia en un solo tiempo (paso) de "circulación". Los niveles sanguíneos ulteriores disminuyen en un breve plazo, con lo cual el fármaco se redistribuye fuera del SNC, de vuelta a la sangre. El paso siguiente es la difusión del

Cuadro 19-2

Algunos efectos farmacológicos de los anestésicos parenterales.[a]

FÁRMACO	DBF	$CMRO_2$	ICP	MAP	HR	CO	RR	$\dot{V}_E$
Tiopental	---	---	---	-	+	-	-	--
Etomidato	---	---	---	0	0	0	-	-
Ketamina	++	0	++	+	++	+	0	0
Propofol	---	---	---	--	+	-	--	---

Abreviaturas: CBF, flujo sanguíneo cerebral; $CMRO_2$, consumo de oxígeno por el cerebro; ICP, tensión intracraneal; MAP, tensión arterial media; HR, frecuencia cardiaca; CO, gasto cardiaco; RR, frecuencia respiratoria; $\dot{V}_E$, ventilación por minuto.

[a] Efectos típicos de una sola dosis de inducción en humanos; consúltese el texto en busca de referencias bibliográficas. La escala cualitativa varía de — a +++ denota decremento o incremento leve, moderado o grande, respectivamente; 0 denota la ausencia de cambios significativos.

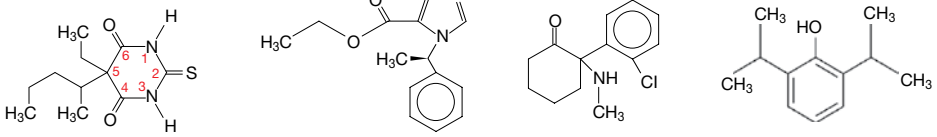


Figura 19-1 *Estructuras de algunos anestésicos parenterales.*

anestésico en tejidos con menor riego como músculos y vísceras y con menor rapidez al tejido adiposo con riego deficiente pero muy hidrófobo. La terminación de la anestesia después de bolos únicos de anestésicos parenterales refleja predominantemente la redistribución fuera del SNC, más que el metabolismo (figura 19-2).

Después de la redistribución las concentraciones del anestésico en sangre disminuyen con arreglo a una interacción compleja entre el metabolismo y la cantidad y el carácter lipófilo del fármaco almacenado en compartimientos periféricos. De este modo, la semivida del anestésico parenteral es "sensible al contexto" y el grado con el cual dicha semivida es contextual varía enormemente de un producto a otro, como cabría anticipar con base en las diferencias en su carácter hidrófobo y eliminación metabólica (figura 19-3; cuadro 19-1). Por ejemplo, después de administrar tiopental en un bolo único las personas por lo común recuperan la conciencia en término de 10 min; a pesar de ello, algún paciente necesita más de 24 horas para recuperar el conocimiento después de goteo duradero de tal anestésico. Gran parte de la variabilidad individual en la sensibilidad a los anestésicos parenterales se explica por factores farmacocinéticos. Por ejemplo, en individuos con menor gasto cardiaco, el riego relativo del encéfalo y la fracción de la dosis del anestésico que llega a dicha víscera son mayores; de este modo, los individuos en choque séptico o con una miocardiopatía por lo regular necesitan dosis menores de anestésico. En forma típica, el anciano también requiere de una dosis menor del anestésico más bien por su menor volumen inicial de distribución.

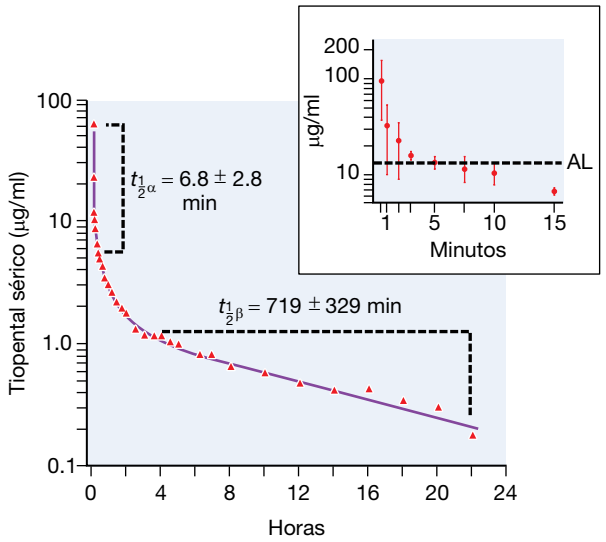


Figura 19-2 *Niveles séricos de tiopental después de una sola dosis de inducción intravenosa.* Los niveles séricos de tiopental después de un bolo (inyección intravenosa rápida) se describen por medio de dos constantes cronológicas que son $t_{1/2}\alpha$ y $t_{1/2}\beta$. La disminución inicial es rápida ($t_{1/2\alpha}$ < 10 min) y depende de la redistribución del fármaco desde el plasma y el encéfalo y la médula espinal abundantemente regados, a tejidos con menor riego como el músculo y la grasa. En la fase de redistribución, la concentración sérica de tiopental disminuye a niveles en los cuales recupera la conciencia el paciente (AL, nivel de despertamiento o recuperación de conciencia; consúltese el cuadrito de la esquina superior derecha; la concentración promedio de tiopental en suero en 12 pacientes después de bolo intravenoso de 6 mg de tiopental/kg). El metabolismo y la eliminación ulteriores son más lentos y se caracterizan por una semivida ($t_{1/2}$ β) mayor de 10 horas. (Adaptado con autorización de Burch P.G. y Stanski D.R. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia, *Anesthesiology*, **1983**, 58:146152. Copyright Lippincott Williams & Wilkins. http://lww.com.)

PROPOFOL, FOSPROPOFOL

El propofol es el anestésico parenteral más utilizado en Estados Unidos. El fospropofol es un profármaco que es transformado *in vivo* en propofol. Las propiedades farmacológicas y clínicas del propofol se resumen en el cuadro 19-1.

PROPIEDADES QUÍMICAS Y PRESENTACIONES. El ingrediente activo del propofol, 2,6-diisopropilfenol, es un aceite a temperatura ambiente insoluble en soluciones acuosas. El propofol se elabora para administración IV en la forma de una emulsión al 1% (10 mg/ml) en aceite de soya al 10%; glicerol al 2.25% y fosfátido de huevo purificado al 1.2%. En Estados Unidos se agregan EDTA disódico (0.05 mg/ml) o metabisulfito de sodio (0.25 mg/ml) para inhibir la proliferación bacteriana. El propofol debe administrarse en término de cuatro horas de haber sido extraído de su envase estéril; es necesario desechar la fracción no usada. La emulsión líquida de propofol es una presentación que al ser inyectada se acompaña de dolor intenso e hiperlipidemia. El fospropofol, una nueva presentación acuosa, no se acompaña de tales efectos adversos y en fecha reciente se aprobó su empleo para sedación en individuos a quienes se practicarán técnicas diagnósticas. El fospropofol, en sí mismo inactivo, es un profármaco del éster de fosfato de propofol hidrolizado por las fosfatasas alcalinas del endotelio para generar propofol, fosfato y formaldehído. Este último es transformado rápidamente en ácido fórmico y metabolizado por la tetrahidrofolato deshidrogenasa hasta la formación de CO_2 y agua.

DOSIS Y USOS CLÍNICOS. La dosis de inducción con propofol en el adulto sano es de 2 a 2.5 mg/kg de peso. Tales cantidades deben disminuirse en el adulto y en presencia de otros sedantes, y aumentar en niños de corta edad. Ante su $t_{1/2}$ (semivida) razonablemente breve de eliminación suele utilizarse para la fase de mantenimiento de la anestesia y también para inducción. En procedimientos cortos son eficaces bolos pequeños (10 a 50% de la dosis de inducción) cada 5 min o según sea necesario. La venoclisis con propofol genera un nivel más estable del producto (100 a 300 µg/kg/min) y es más adecuado para la fase de mantenimiento anestésico por largo tiempo. Las dosis sedantes de propofol son de 20 a 50% de las necesarias para anestesia general. El fospropofol ocasiona sedación que depende de la dosis y puede realizarse en personas por lo demás sanas a razón de 2 a 8 mg/kg por vía intravenosa (aplicada en forma de bolo o por venoclisis breve en un lapso de 5 a 10 min). La dosis óptima para sedación se acerca a 6.5 mg/kg; ello ocasiona inconsciencia en un lapso de 10 min, aproximadamente. La duración de los efectos sedantes es de 45 min, en promedio.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. El comienzo y la duración de la anestesia después de aplicar un bolo sólo son similares a los del tiopental. El propofol tiene una semivida sensible al contexto, de 10 min, aproximadamente, con una venoclisis que dura 3 h, y cerca de 40 min en goteos que duren incluso 8 h (figura 19-3). La acción más breve del propofol después del goteo endovenoso se explica por su eliminación muy grande junto con la difusión lenta del medicamento desde el compartimiento periférico al central.

El propofol es metabolizado en el hígado por conjugación con sulfatos y glucurónidos hasta generar metabolitos menos activos que se excretan por los riñones. Dicho anestésico se une ávidamente a proteínas y su farmacocinética, a semejanza de la de los barbitúricos, puede ser modificada por situaciones que alteran los niveles de proteínas séricas. En el anciano disminuye la eliminación del propofol y en los neonatos también ocurre el mismo fenómeno. A diferencia de ello, en niños de corta edad, la eliminación más rápida, en combinación con un volumen central más grande, obliga a usar dosis mayores de propofol para la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

La semivida de hidrólisis del fospropofol es de 8 min; dicho fármaco tiene un volumen pequeño de distribución y una semivida terminal cercana a los 46 min.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sistema nervioso. La sedación y las acciones hipnóticas del propofol son mediadas por su actividad en los receptores $GABA_A$; el agonismo a nivel de tales receptores intensifica la conducción de cloruro y la hiperpolarización de neuronas. El anestésico suprime EEG y en dosis suficientes puede originar la supresión de andanadas corticales en EEG. El propofol disminuye el índice metabólico de consumo de oxígeno por el cerebro (CMR_2; *cerebral metabolic rate of O_2 consumption*), CBF y las tensiones intracraneal e intraocular, y lo hace casi con la misma dosis que lo logra el tiopental. A semejanza de este último, se ha utilizado el propofol en individuos en riesgo de presentar isquemia cerebral; sin embargo, no se han realizado estudios de resultados y pronóstico en humanos para valorar su eficacia como neuroprotector.

Aparato cardiovascular. El propofol ocasiona una disminución de la tensión arterial dependiente de la dosis, significativamente mayor que la producida por el tiopental. La hipotensión en cuestión se explica por la vasodilatación y tal vez la depresión leve de la contractilidad del miocardio. El anestésico al parecer aminora el reflejo barorreceptor y aplaca la actividad nerviosa simpática. Al igual que ocurre con el tiopental, es necesario usar con cautela el propofol en individuos expuestos al riesgo de intolerancia o disminuciones en la tensión arterial.

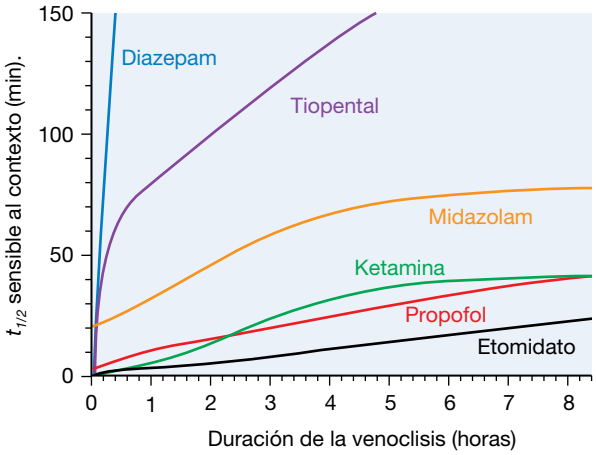


Figura 19-3 *Semivida de los anestésicos generales, sensible al contexto.* La duración de acción de una sola dosis intravenosa de anestésicos/fármacos hipnóticos es breve similarmente, y depende de la redistribución de los fármacos, lejos de sus sitios activos (figura 19-2). Sin embargo, después de venoclisis duraderas, la semivida y la duración de acción de cada fármaco dependen de la interacción compleja entre la velocidad de redistribución del medicamento, la cantidad del mismo que se acumula en la grasa y el metabolismo del producto. El fenómeno anterior ha sido denominado *semivida sensible al contexto*; es decir, la semivida de un fármaco se estima únicamente si se conoce el contexto (la dosis total y el lapso en el cual se ha administrado). Obsérvese que la semivida de algunos medicamentos como etomidato, propofol y ketamina aumentan apenas con la venoclisis duradera; otros lo hacen impresionantemente (como el diazepam y el tiopental). (Reproducido con autorización de Reves J.G., Glass P.S.A., Lubarsky D.A., *et al.*: Intravenous anesthetics, en Miller R.D., *et al.* (eds): *Miller's Anesthesia*, 7a. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010, p. 718. Copyright © Elsevier.)

Aparato respiratorio. El propofol ocasiona un grado relativamente mayor de depresión de la función respiratoria, que el tiopental, y los individuos que lo reciben deben ser vigilados en forma seriada para asegurar su oxigenación y ventilación adecuadas. El anestésico al parecer tiene una menor capacidad que los barbitúricos de desencadenar broncoespasmo, y pudiera ser el agente más indicado para inducción de anestesia en asmáticos. Las propiedades broncodilatadoras del propofol pueden ser disminuidas por el metabisulfito, conservador usado en algunas presentaciones del anestésico.

Otros efectos secundarios. El propofol posee una notable acción antiemética. Origina dolor al ser inyectado, que puede aplacarse con la lidocaína y el empleo de venas más gruesas del brazo y del hueco del codo. Una complicación rara pero que puede ser mortal llamada *síndrome de goteo con propofol* (PRIS; *propofol infusion syndrome*), ha sido descrita principalmente en el caso de venoclisis duraderas con dosis grandes del anestésico en sujetos jóvenes o con lesiones craneoencefálicas. El síndrome se caracteriza por acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólisis y hepatomegalia. El perfil de efectos secundarios del propofol es semejante al del propofol.

ETOMIDATO

El etomidato es un imidazol sustituido que se distribuye en la forma del d-isómero activo. Es poco soluble en agua y se le prepara en forma de una solución con 2 mg/ml en propilenglicol al 35%. A diferencia del tiopental, el etomidato no induce precipitación de bloqueadores neuromusculares u otros fármacos que a menudo se utilizan durante la inducción de la anestesia.

DOSIS Y USOS CLÍNICOS. El etomidato se usa preferentemente para la inducción de la anestesia de sujetos expuestos al riesgo de hipotensión. Las dosis de inducción de dicho fármaco (cuadro 19-1) se acompañan de una elevada incidencia de dolor en el sitio de inyección, y de movimientos mioclónicos. La lidocaína aplaca eficazmente dicho dolor, en tanto que la segunda secuela (movimientos mioclónicos) puede disminuir con medicación preanestésica con benzodiacepinas u opiáceos. El etomidato es idóneo desde el punto de vista de farmacocinética para la venoclisis fuera de los usos oficiales, para la fase de mantenimiento o sostén de la anestesia (10 μg/kg/min) o la sedación (5 μg/kg/min); sin embargo no se recomienda usar venoclisis por largo tiempo.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. La dosis de inducción del etomidato comienza a hacer efecto a muy corto plazo; la redistribución limita la duración de la acción. El metabolismo se realiza en el hígado, principalmente hasta la forma de compuestos inactivos. La eliminación se hace por riñones (78%) y por la bilis (22%). En comparación con el tiopental, la duración de acción del etomidato aumenta cada vez menos cuando se repiten las dosis (figura 19-3).

EFECTOS SECUNDARIOS

Sistema nervioso. El etomidato ocasiona hipnosis, pero no posee efectos analgésicos. Los efectos de dicho anestésico en el flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo y las tensiones intracraneal e intraocular son similares a los observados con el tiopental (sin disminución de la tensión arterial media). El fármaco en cuestión hace que aumente la actividad EEG en focos epileptógenos y se le ha vinculado con la aparición de convulsiones.

Aparato cardiovascular. La estabilidad cardiovascular después de la inducción constituye una ventaja importante del etomidato, en comparación con los barbitúricos o el propofol. Las dosis de inducción de este anestésico, en forma típica generan una aceleración pequeña en la frecuencia cardiaca, y escasa o nula disminución en la tensión arterial o el gasto cardiaco. El etomidato ejerce poco efecto en la tensión de riego coronario, aunque aminora el consumo de O_2 por el miocardio.

Efectos secundarios en vías respiratorias y de otro tipo. El grado de depresión de la función respiratoria por etomidato al parecer es menor que el causado por el tiopental. A semejanza del metohexital, el etomidato puede inducir hipo, pero no estimula significativamente la liberación de histamina. Se le ha vinculado con la aparición de náuseas y vómitos. El etomidato también inhibe las enzimas de biosíntesis suprarrenales necesarias para la producción de cortisol y otros esteroides. Por tal razón, a pesar de que el anestésico en cuestión no se recomienda para venoclisis a largo plazo, al parecer es seguro para la inducción anestésica y posee algunas ventajas particulares en sujetos que están predispuestos a inestabilidad hemodinámica.

KETAMINA

La ketamina es una arilciclohexilamina, congénere de la fenciclidina. Se le distribuye en la forma de una mezcla de los isómeros R+ (dextroisómero) y S– (levoisómero) a pesar de que este último es más potente y con menos efectos adversos. La ketamina, aunque es más lipófila que el tiopental, es un producto hidrosoluble.

DOSIS Y USOS CLÍNICOS. La ketamina (Ketalar y otros nombres) es útil para la anestesia de personas expuestas al peligro de hipotensión y broncoespasmo y para algunos métodos en niños. Sin embargo, sus efectos secundarios notables limitan su uso corriente. El fármaco genera rápidamente un estado hipnótico totalmente diferente del producido por otros anestésicos. El paciente experimenta analgesia profunda, no reacciona a órdenes y queda amnésico, pero tiene los párpados abiertos, mueve involuntariamente sus extremidades y respira de manera espontánea. El estado cataléptico mencionado ha sido denominado *anestesia disociativa*. Se ha demostrado que la administración de ketamina aminora la aparición de tolerancia al uso de opioides por largo tiempo. En forma típica, este fármaco se administra por vía endovenosa, pero también es eficaz por vías intramuscular, oral y rectal. La ketamina no desencadena dolor al ser inyectada ni un comportamiento de excitación verdadera, como se ha descrito con el metohexital, aunque movimientos involuntarios ocasionados por ella pueden ser tomados erróneamente por la excitación de origen anestésico.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. El comienzo y duración de las dosis de inducción con ketamina dependen de los mismos mecanismos de distribución/redistribución que operan en el caso de todos los demás anestésicos parenterales. El fármaco es metabolizado en el hígado hasta la forma de norketamina, que tiene menor actividad en el SNC; dicha sustancia es metabolizada todavía más y excretada por orina y bilis. La ketamina tiene un gran volumen de distribución y eliminación rápida que la tornan útil para venoclisis continua, sin alargar la duración de acción que se observa con el tiopental (cuadro 19-1 y figura 19-3). La unión a proteína es mucho menor con la ketamina que con los demás anestésicos parenterales.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sistema nervioso. La ketamina muestra actividad simpaticomimética indirecta y ocasiona efectos conductuales peculiares. El estado cataléptico inducido por ella se acompaña de nistagmo con midriasis, sialorrea, epífora y movimientos espontáneos de extremidades con mayor tono muscular global. Los pacientes presentan amnesia y no reaccionan a estímulos dolorosos. El anestésico origina analgesia profunda, ventaja neta en comparación con otros anestésicos parenterales. A diferencia de estos últimos, la ketamina incrementa CBF y la tensión intracraneal (ICP), con alteración mínima del metabolismo cerebral. Los efectos de este fármaco en el flujo sanguíneo cerebral fácilmente disminuyen con la administración simultánea de sedantes-hipnóticos.

Complicaciones frecuentes del uso de ketamina son el delirio al recobrar el conocimiento, que se caracteriza por alucinaciones, sueños vívidos e ideas delirantes, que pueden originar insatisfacción intensa del paciente y complicar el tratamiento posoperatorio. Las benzodiacepinas aminoran la incidencia del delirio con la recuperación del conocimiento.

Aparato cardiovascular. A diferencia de otros anestésicos, las dosis de inducción de la ketamina incrementan típicamente la tensión arterial, aceleran la frecuencia cardiaca y aumentan el gasto cardiaco. Los efectos en la esfera cardiovascular son indirectos y muy probablemente mediados por inhibición de la recaptación central y periférica de catecolaminas. La ketamina ejerce directamente actividad inotrópica negativa y vasodilatadora, pero dichos efectos

suelen ser superados por la acción simpaticomimética indirecta. De ese modo, constituye un fármaco útil junto con el etomidato para individuos que están en peligro de mostrar hipotensión durante la anestesia. No es arritmógena, pero la ketamina aumenta el consumo de O_2 por el miocardio y no constituye un medicamento óptimo para individuos con el riesgo de presentar isquemia de dicha capa muscular.

Aparato respiratorio. Los efectos de la ketamina en la función respiratoria quizá constituyan la mejor indicación para su empleo. Las dosis de inducción del anestésico originan decrementos pequeños y transitorios en la ventilación por minuto, pero la depresión de la función respiratoria es más intensa que con otros anestésicos generales. Es un broncodilatador potente y es perfectamente adecuado para anestesiar individuos que tienen gran riesgo de presentar broncoespasmo.

BARBITÚRICOS

PROPIEDADES QUÍMICAS Y PRESENTACIONES. Los barbitúricos son derivados del ácido de igual nombre, con oxígeno o azufre en posición 2 (figura 19-1 y capítulo 17). Los tres compuestos más utilizados en la anestesia de pacientes son *tiopental sódico*, *tiamilal* y *metohexital*. El tiopental sódico se ha utilizado muy a menudo para inducir anestesia. El tiamilal ha sido aprobado en Estados Unidos sólo para uso en veterinaria. Los compuestos de esa categoría se distribuyen en la forma de mezcla racémica, a pesar de la enantioselectividad en su potencia anestésica. Se les presenta en la forma de sales sódicas con 6% de carbonato de sodio y se reconstituyen con agua o solución salina isotónica hasta producir soluciones alcalinas al 2.5% (tiopental), 2% (tiamilal) o 1% (metohexital) ($10 \leq pH \leq 11$). *La mezcla de barbitúricos con fármacos en soluciones ácidas durante la inducción de la anestesia puede hacer que se precipite el barbitúrico en la forma de ácido libre; por esa razón, la práctica corriente es diferir la administración de otros medicamentos hasta que haya pasado todo el barbitúrico por los tubos endovenosos.*

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Las propiedades farmacológicas y otros usos terapéuticos de los barbitúricos se incluyen en el capítulo 17. El cuadro 17-2 señala los de uso común con sus propiedades farmacológicas clínicas.

DOSIS Y USOS CLÍNICOS. Las dosis IV recomendadas en el caso de barbitúricos parenterales en adultos sanos y jóvenes se incluyen en el cuadro 19-1.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. El mecanismo principal que limita la duración anestésica después de una sola dosis es la redistribución de estos productos hidrófobos desde el cerebro a otros tejidos. Sin embargo, después de dosis o venoclisis múltiples la duración de acción de estos compuestos varía considerablemente con arreglo a su tiempo de eliminación. Consultar el cuadro 19-1 respecto a parámetros farmacocinéticos.

El metohexital difiere de los otros dos barbitúricos IV en que es eliminado con mayor rapidez; de ese modo, su acumulación es menor durante la venoclisis duradera. Dada la lentitud de eliminación y los grandes volúmenes de distribución, la venoclisis prolongada o las dosis muy grandes de tiopental y tiamilal producirán inconsciencia que perdurará varios días. Los tres barbitúricos son eliminados predominantemente por metabolismo en el hígado y excreción de metabolitos inactivos, por los riñones; una fracción pequeña del tiopental presenta desulfuración hasta la forma de pentobarbital, hipnótico de acción más larga. Los fármacos de esta categoría se unen ávidamente a proteínas. Las hepatopatías u otros cuadros que disminuyen la concentración de proteínas séricas incrementarán la concentración libre inicial y el efecto hipnótico de una dosis de inducción.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sistema nervioso. Los barbitúricos suprimen los trazos EEG y ocasionan supresión de andanadas corticales en dichos trazos. Reducen CMR, tal como se mide por $CMRO_2$, por un mecanismo que depende de la dosis. Como consecuencia de la disminución de $CMRO_2$, también disminuyen CBF e ICP. Tal vez en parte a causa de su actividad depresora del SNC, estos compuestos son anticonvulsivos eficaces. El tiopental en particular es un fármaco probado en el tratamiento del estado epiléptico. El metohexital incrementa la actividad epiléptica aguda y se ha descrito la aparición de convulsiones en personas que han recibido dosis que bastan para suprimir las andanadas corticales de EEG. Dicha propiedad hace que el metohexital sea un fármaco adecuado para anestesiar pacientes a quienes se aplicará tratamiento electroconvulsivo.

Aparato cardiovascular. Los barbitúricos anestésicos ocasionan disminuciones en la tensión arterial que dependen de la dosis. Dicho efecto proviene más bien de la vasodilatación y en particular la venosa, y en menor grado de un decremento directo en la contractilidad del corazón. En forma típica, se acelera la frecuencia cardiaca como mecanismo compensador de la disminución de la tensión arterial, aunque los barbitúricos también disminuyen la actividad refleja barorreceptora. El tiopental conserva la proporción de aporte de oxígeno al miocardio respecto a su necesidad o demanda en sujetos con arteriopatía coronaria con límites normales de tensión arterial. La hipotensión puede ser profunda en individuos con una menor capacidad de conservar la venodilatación, como aquellos que tienen hipovolemia, miocardiopatía, valvulopatía cardiaca, arteriopatía coronaria, taponamiento cardiaco y bloqueo adrenérgico β. No se ha demostrado que algunos de los barbitúricos sea arritmógeno.

Aparato respiratorio. Los barbitúricos deprimen la función respiratoria. Las dosis de inducción del tiopental aminoran la ventilación por minuto y el volumen ventilatorio, con un decremento menor e inconstante en la frecuencia

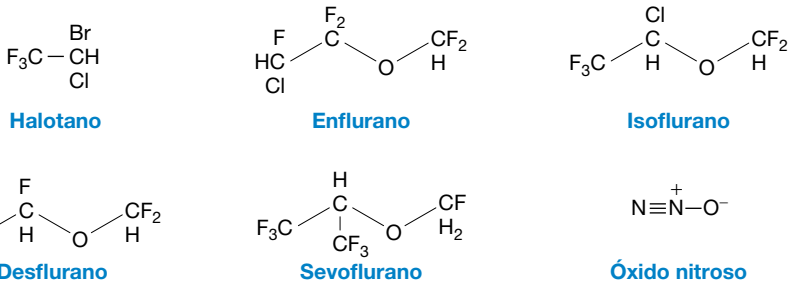


Figura 19-4 *Estructuras de anestésicos generales por inhalación*. Se destaca que todo este tipo de anestésicos, excepto el óxido nitroso y el halotano, son éteres y que el flúor sustituye progresivamente a otros halógenos en la obtención de los agentes halogenados. Todas las estructuras se acompañan de diferencias importantes en sus propiedades farmacológicas.

respiratoria. Los barbitúricos anestésicos disminuyen la respuesta refleja a la hipercarbia y la hipoxia; en dosis mayores o en presencia de otros productos que deprimen la respiración como los opiáceos, surge apnea. En comparación con el propofol, los barbitúricos ocasionan una mayor incidencia de sibilancias en asmáticos, lo cual se atribuye a la liberación de histamina por parte de las células cebadas durante la inducción de la anestesia.

Otros efectos secundarios. La administración de los barbitúricos por corto tiempo no tiene efecto clínicamente significativo en las funciones del hígado, riñones o aparato endocrino. Son raras las alergias verdaderas a ellos; sin embargo, en ocasiones surge liberación de histamina, inducida directamente por fármacos. Los barbitúricos inducen ataques mortales de porfiria de tipo intermitente agudo o mixta (variegata) en pacientes de dicha enfermedad y están contraindicados en los mismos. El metohexital ocasiona dolor en el punto de la inyección, en grado mayor que el tiopental. La inyección endoarterial inadvertida de tiobarbitúricos induce una reacción inflamatoria intensa que a veces es necrótica e inclusive puede poner en peligro la supervivencia de la extremidad. El metohexital y en menor grado otros barbitúricos ocasionan síntomas excitadores con la inducción como tos, hipo, temblores musculares, espasmos e hipertonía.

ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

Gases y líquidos volátiles de diverso tipo ocasionan anestesia. Las estructuras de los anestésicos por inhalación más usados se señalan en la figura 19-4. Los anestésicos por inhalación tienen índices terapéuticos (LD_{50}/ED_{50}) que varían de 2 a 4 y los tornan como algunos de los medicamentos más peligrosos de uso clínico. Los efectos tóxicos de esta categoría de productos dependen en gran medida de sus efectos secundarios, y cada uno de los anestésicos por inhalación tiene un perfil propio de este tipo de efectos. Por todo lo expresado, la selección de un anestésico por inhalación suele basarse en que "concuerde" la fisiopatología del paciente con los perfiles de efectos adversos de cada fármaco.

El cuadro 19-3 incluye las propiedades físicas muy heterogéneas de los agentes por inhalación de uso clínico. En circunstancias óptimas un agente de este tipo deberá producir una inducción rápida de la anestesia y recuperación a muy breve plazo, una vez que se interrumpe su administración.

PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Los agentes por inhalación se comportan como gases y no como líquidos, y por ello necesitan constructos farmacocinéticos diferentes al analizar su captación y distribución. Los anestésicos por inhalación se distribuyen entre tejidos (o entre sangre y gas), de tal forma que se alcanza el equilibrio cuando la tensión parcial del gas anestésico es igual en los dos tejidos. Si una persona ha respirado un anestésico por inhalación por un lapso suficientemente largo al grado de que todos sus tejidos están equilibrados con el anestésico, la tensión parcial de este último en todos los tejidos será igual a la tensión parcial del anestésico en el gas inspirado. La tensión parcial del anestésico puede ser igual en todos los tejidos, pero la concentración del fármaco en cada tejido será diferente. Por esa razón, los coeficientes de partición de anestésico se definen como la proporción de concentración anestésica en los dos tejidos cuando las tensiones parciales del anestésico son iguales en los dos lados. En el cuadro 19-3 se incluyen los coeficientes de partición sangre: gas, encéfalo: sangre y grasa: sangre respecto a diversos agentes por inhalación; los coeficientes mencionados indican que los anestésicos por inhalación son más solubles en algunos tejidos (como la grasa) que en otros (como la sangre).

Cuadro 19-3

Propiedades de los anestésicos por inhalación.

FÁRMACO	MAC[a] (vol %)	$MAC_{INDIVIDUO\ CONSCIENTE}$[b] (vol %)	TENSIÓN DE VAPOR (mmHg, 20 °C)	COEFICIENTE DE PARTICIÓN A 37 °C			% RECUPERADO EN LA FORMA DE METABOLITOS
				Sangre / Gas	Cerebro / Sangre	Grasa / Sangre	
Halotano	0.75	0.41	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurano	1.2	0.4	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurano	1.6	0.4	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurano	2	0.6	160	0.65	1.7	48	3
Desflurano	6	2.4	664	0.45	1.3	27	0.02
N_2O[c]	105	60.0	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xe	71	32.6	Gas	0.12	—	—	0

[a] Los valores de MAC (concentración alveolar mínima) se expresan en volumen porcentual, es decir, el porcentaje de la atmósfera que es anestésico. El valor de MAC > 100% denota que se necesitaría un entorno hiperbárico.
[b] $MAC_{INDIVIDUO\ CONSCIENTE}$ es la concentración en la cual se pierden las respuestas apropiadas a las órdenes.
[c] EC_{50} para la supresión de la memoria (vol %): isoflurano 0.24; N_2O, 52.5; no se cuenta con cifras para los demás agentes.

En la práctica clínica se logra equilibrio cuando la tensión parcial en el gas inspirado es igual a la que priva en el gas televentilatorio (alveolar). En el caso de agentes por inhalación no muy solubles en sangre o en cualquier otro tejido, el equilibrio se logra rápidamente como se ilustra en el caso del óxido nitroso en la figura 19-5. Si un agente es más soluble en un tejido como la grasa, se necesita el transcurso de horas para obtener el equilibrio; ello ocurre porque la grasa representa un enorme depósito del anestésico que hay que llenar poco a poco porque su riego sanguíneo no es abundante. Se produce anestesia cuando la tensión parcial del anestésico en el encéfalo es igual o mayor que la MAC. El encéfalo tiene abundante riego y por ello la tensión parcial del anestésico en él se iguala a la tensión parcial en el gas alveolar (y en la sangre) en el curso de varios min. Por esta razón, se logra la anestesia poco después de que la tensión parcial alveolar alcanza MAC.

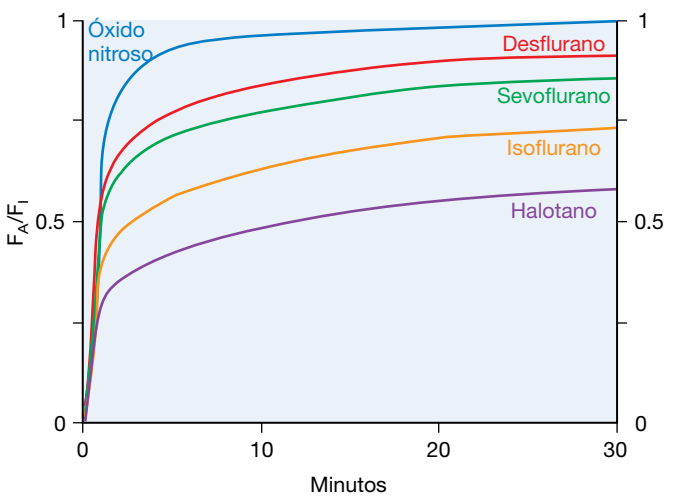


Figura 19-5 *Captación de anestésicos generales por inhalación.* El aumento de la concentración del anestésico (F_A) alveolar televentilatorio, orientado hacia la concentración de inspiración (F_I) es más rápida con los anestésicos menos solubles, óxido nitroso y desflurano y más lenta con el halotano, que es el anestésico más soluble. Todos los datos se obtuvieron de estudios en humanos. (Reproducido con autorización de Eger E.I., II. Inhaled anesthetics: Uptake and distribution. En Miller R.D. *et al.*, eds. *Miller's Anesthesia*, 7a. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010, p. 540. Copyright © Elsevier.)

La eliminación de los anestésicos por inhalación en gran medida es un proceso contrario al de captación. En el caso de agentes con gran solubilidad en sangre y tejidos, la recuperación estará en función de la duración de la administración del anestésico; ello acaece porque las cantidades acumuladas del anestésico en el depósito de grasa impedirán que las tensiones parciales de sangre (y en consecuencia, en alvéolos) disminuyan rápidamente. Los individuos podrán recuperar la conciencia cuando la tensión parcial alveolar alcanza $MAC_{individuo\ consciente}$, tensión parcial un poco menor que MAC (cuadro 19-3).

HALOTANO

El halotano es un líquido volátil a la temperatura ambiente y es necesario almacenarlo en un recipiente sellado. Es un compuesto fotosensible, y por ello se le distribuye en recipientes de color ámbar y como conservador se le agrega timol. Las mezclas de halotano con O_2 o aire no son inflamables ni explosivas.

FARMACOCINÉTICA. El halotano tiene coeficientes de partición sangre:gas relativamente grande y grasa:sangre, grande. La inducción con él es relativamente lenta y la concentración alveolar de halotano permanece sustancialmente menor que la concentración del fármaco en aire inspirado, durante horas de su administración. El halotano es soluble en grasa y otros tejidos corporales y se acumulará en ellos durante su administración duradera.

Se sabe que 60 a 80% del halotano captado por el cuerpo es eliminado en forma original y sin cambios por los pulmones en las primeras 24 h después de su administración. Una cantidad importante de este anestésico volátil no eliminado en el gas espirado es biotransformado por CYP del hígado. El principal metabolito del halotano es el ácido trifluoroacético que se forma al eliminar los iones de bromo y cloro. El ácido trifluoroacético, el bromo y el cloro se detectan en la orina. El trifluoroacetilcloruro, un producto intermedio del metabolismo oxidativo del halotano, puede trifluoroacetilar algunas proteínas en el hígado. Una reacción inmunitaria a dichas proteínas alteradas puede ser la que cause casos ocasionales de necrosis hepática fulminante inducida por halotano.

USOS CLÍNICOS. El halotano se usa para la fase de conservación de la anestesia. Es tolerado adecuadamente para la inducción de la anestesia por inhalación más a menudo en niños. El uso de este producto en Estados Unidos ha disminuido desde que se introdujeron nuevos agentes por inhalación con mejores perfiles farmacocinéticos y de efectos adversos. Se sigue usando extensamente en menores el halotano, porque es bien tolerado y al parecer en los niños disminuyen sus efectos adversos. Tiene un costo relativamente pequeño y aún se le usa de manera amplia en países en desarrollo.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El halotano induce una disminución de la tensión arterial que depende de la dosis. En forma típica la tensión media disminuye 20 a 25% con concentraciones MAC de halotano, más bien como consecuencia de depresión directa del miocardio que origina disminución del gasto cardiaco y aplacamiento de la función refleja barorreceptora. Las disminuciones de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca inducidas por el halotano por lo común desaparecen después de algunas horas de administración constante del anestésico, tal vez por estimulación simpática progresiva. El halotano no cambia significativamente la resistencia vascular sistémica, pero dilata los lechos vasculares de la piel y del encéfalo. Inhibe la autorregulación de los flujos renal, esplácnico y cerebral, lo cual hace que disminuya el riego de tales órganos, en caso de disminuir la tensión arterial. La autorregulación coronaria se conserva en gran medida durante la anestesia con halotano. El fármaco inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica y origina un mayor riego de regiones ventiladas deficientemente del pulmón, y un incremento del gradiente de oxígeno alvéolo/arterial. La bradicardia sinusal y los ritmos auriculoventriculares aparecen a menudo durante la anestesia con halotano, pero por lo común son benignos. Los ritmos mencionados son consecuencia predominante del efecto depresor directo del halotano en la descarga del nudo sinoauricular. El gas mencionado también sensibiliza al miocardio a los efectos arritmógenos de la epinefrina.

Aparato respiratorio. La respiración espontánea es rápida y superficial durante la anestesia con halotano. La disminución de la ventilación alveolar origina incremento de la tensión de CO_2 arterial, de 40 mmHg a > 50 mmHg, con 1 MAC. El incremento de CO_2 no induce un aumento compensador en la ventilación, porque el halotano ocasiona una inhibición de la respuesta ventilatoria a CO_2 que depende de su concentración; dicha acción de este fármaco, según se piensa, es mediada por depresión del mecanismo quimiorreceptor central. El halotano también inhibe las respuestas quimiorreceptoras periféricas a la hipoxemia arterial. En consecuencia, durante la anestesia con halotano no se observan respuestas hemodinámicas (taquicardia e hipertensión) o ventilatorias a la hipoxemia, lo cual torna prudente la medición seriada de O_2 de manera directa.

Sistema nervioso. El halotano dilata los vasos cerebrales, lo cual incrementa el flujo sanguíneo al cerebro y el volumen de sangre que llega a tal víscera; lo anterior puede ocasionar incremento de ICP, particularmente en individuos con masas intracraneales expansivas, edema encefálico o hipertensión intracraneal preexistente. El halotano aplaca la autorregulación de CBF por un mecanismo que depende de la dosis.

Músculos. El halotano ocasiona moderada relajación del músculo de fibra estriada, gracias a sus efectos depresores centrales. Potencia también las acciones de los miorrelajantes no despolarizantes (productos curariformes; capítulo

11); al incrementar su duración de acción y la magnitud de su efecto. El halotano y otros anestésicos halogenados por inhalación pueden inducir hipertermia maligna, síndrome que suele ser mortal, y el tratamiento incluye la interrupción inmediata del anestésico y la administración de dantroleno. El halotano relaja al músculo uterino liso que es una propiedad útil para la manipulación del feto (versión) en el periodo prenatal y para la expulsión de la placenta retenida.

Riñones. Los sujetos anestesiados con halotano por lo común producen orina concentrada en escaso volumen; ello es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por riñones y la filtración glomerular inducida por halotano, que puede aminorar 40 a 50% en 1 MAC. Los cambios de la función renal inducidos por halotano son totalmente reversibles y no se acompañan de nefrotoxicidad a largo plazo.

Hígado y tubo digestivo. El halotano aminora el flujo sanguíneo de vísceras e hígado. Origina necrosis hepática fulminante (*hepatitis por halotano*) en 1 de cada 10 000 pacientes que reciben este fármaco, y por ello se le conoce como *hepatitis* por halotano. El síndrome anterior (con un índice de mortalidad de 50%) se caracteriza por fiebre, anorexia, náuseas y vómitos que surge días después de la anestesia y se acompaña de una erupción y de eosinofilia periférica. La hepatitis por halotano puede ser consecuencia de una respuesta inmunitaria a proteínas del hígado que presentan trifluoroacetilación como consecuencia del metabolismo del halotano.

ISOFLURANO

El isoflurano es un líquido volátil a temperatura ambiente y no es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno.

FARMACOCINÉTICA. El isoflurano tiene un coeficiente de partición sangre:gas mucho menor que el de halotano o enflurano. En consecuencia, es relativamente más rápida la inducción de la anestesia con isoflurano y también la recuperación de ella. Más de 99% del isoflurano inhalado se excreta sin cambios desde los pulmones. El isoflurano al parecer no es mutágeno, teratógeno ni carcinógeno.

USOS CLÍNICOS. El isoflurano es el agente por inhalación más usado a nivel mundial. Se le utiliza de modo típico para la fase de mantenimiento de la anestesia *después de inducción* con otros fármacos, porque tiene un olor penetrante, pero es posible inducir la anestesia con él en < 10 min con una concentración inhalada de isoflurano al 3% en oxígeno, concentración que se disminuye de 1 a 2% (1 a 2 MAC) para la fase de sostén de la anestesia. El uso de fármacos complementarios como los opioides o el óxido nítrico aminora la concentración de isoflurano necesario para la anestesia quirúrgica.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El isoflurano origina un decremento de la tensión arterial que depende de su concentración; conserva satisfactoriamente el gasto cardiaco; la hipotensión es consecuencia de la disminución de la resistencia vascular sistémica. El isoflurano dilata casi todos los lechos vasculares con efectos particularmente intensos en la piel y los músculos. Es un vasodilatador coronario potente y de manera simultánea hace que aumente el flujo coronario y disminuya el consumo de O_2 del miocardio. El isoflurano aplaca significativamente la función de barorreceptores. Los pacientes anestesiados con él suelen mostrar aceleración leve de la frecuencia cardiaca como una respuesta compensadora a la disminución de la tensión arterial; sin embargo, cambios rápidos en la concentración de isoflurano originan taquicardia transitoria e hipertensión por la estimulación simpática inducida por él.

Aparato respiratorio. El isoflurano ocasiona depresión de la ventilación, que depende de la concentración. Es particularmente eficaz para deprimir la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y la hipoxia. A pesar de que es un fármaco broncodilatador eficaz también irrita las vías respiratorias y estimula los reflejos de ellas durante la inducción de la anestesia, lo que ocasiona tos y laringoespasmo.

Sistema nervioso. El isoflurano dilata los vasos cerebrales, lo cual hace que aumente CBF; dicha actividad vasodilatadora es menor que la observada con halotano o enflurano. Surge un riesgo pequeño de que aumente ICP en individuos con hipertensión intracraneal preexistente. El isoflurano aminora el $CMRO_2$ por un mecanismo que depende de la dosis.

Músculos. El isoflurano relaja moderadamente el músculo de fibra estriada, gracias a sus efectos centrales. También intensifica los efectos de miorrelajantes despolarizantes y no despolarizantes. A semejanza de otros anestésicos halogenados por inhalación, el isoflurano relaja músculos lisos en el útero y no se recomienda para analgesia o anestesia durante la segunda parte del parto y la expulsión vaginal.

Riñones. El isoflurano aminora el flujo sanguíneo y la filtración glomerular por riñones, y como resultado, se expulsa un volumen pequeño de orina concentrada.

Hígado y tubo digestivo. Las dosis cada vez mayores de isoflurano conforme disminuye la tensión arterial sistémica, aminoran el flujo sanguíneo de vísceras e hígado. No se ha sabido de la incidencia de casos de toxicidad hepática.

ENFLURANO

El enflurano es un líquido claro, incoloro a temperatura ambiente, con un olor dulzón mínimo. A semejanza de otros anestésicos por inhalación, es volátil y debe ser almacenado en recipientes sellados. No es inflamable ni explosivo en las mezclas con aire u oxígeno.

FARMACOCINÉTICA. Ante el coeficiente de partición sangre:gas relativamente grande, la inducción y la recuperación de la anestesia con el enflurano son relativamente lentas. El fármaco es metabolizado poco, y 2 a 8% del enflurano absorbido experimenta metabolismo oxidativo en el hígado por acción de CYP2E1. Los iones de fluoruro son un producto secundario del metabolismo de enflurano, pero son pequeños y atóxicos los niveles de fluoruro en plasma. Los individuos que reciben isoniazida muestran intensificación del metabolismo de enflurano, con incremento consecutivo en el nivel de fluoruro sérico.

USOS CLÍNICOS. El isoflurano se utiliza más bien para la fase de mantenimiento de la anestesia y no para la inducción de ella. La anestesia quirúrgica se puede inducir con enflurano con < 10 min con una concentración inhalada de 4% en oxígeno y se conserva con concentraciones que van de 1.5 a 3%. Las concentraciones de enflurano necesarias para producir anestesia disminuyen si se administran en forma simultánea óxido nitroso u opioides.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El enflurano disminuye la tensión arterial por un mecanismo que depende de la concentración y se debe en parte a depresión de la contractilidad del miocardio, con moderada contribución de la vasodilatación periférica. El enflurano ejerce efectos mínimos en la frecuencia cardiaca.

Aparato respiratorio. Los efectos del enflurano en el aparato respiratorio son similares a los causados por el halotano. El enflurano ocasiona una depresión mayor de las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercarbia mayores que las del halotano o el isoflurano. El enflurano, a semejanza de otros anestésicos por inhalación, es un broncodilatador eficaz.

Sistema nervioso. El enflurano es un vasodilatador cerebral e incrementa ICP en algunos pacientes; también aminora $CMRO_2$. Las concentraciones grandes de enflurano o la hipocarbia profunda durante la anestesia con él originan una actividad convulsiva eléctrica que puede acompañarse de manifestaciones motoras periféricas. Las convulsiones desaparecen por sí solas y, según se piensa, no producen daño permanente. Los sujetos epilépticos no son particularmente susceptibles a presentar convulsiones inducidas por enflurano; sin embargo, dicho anestésico por lo común no se utiliza en individuos con trastornos convulsivos.

Músculo. El enflurano ocasiona notable relajación de músculo de fibra estriada, en ausencia de miorrelajantes. También intensifica en grado significativo los efectos de miorrelajantes no despolarizantes. Al igual que ocurre con otros agentes por inhalación, el enflurano relaja el músculo uterino liso.

Riñones. El enflurano disminuye el flujo sanguíneo y la filtración glomerular de riñones y la diuresis; tales efectos se revierten rápidamente al interrumpir el uso del fármaco. Existen escasas pruebas de nefrotoxicidad a largo plazo después del uso del enflurano, y por ello es seguro su uso en individuos con disfunción renal, a condición de que no sean excesivas la profundidad de la anestesia con enflurano y la duración de administración del mismo.

Hígado y tubo digestivo. El enflurano aminora el flujo sanguíneo por vísceras e hígado en proporción de la disminución de la tensión arterial. Al parecer no altera la función del hígado ni es hepatotóxico.

DESFLURANO

El desflurano es un líquido fuertemente volátil a la temperatura ambiente (tensión de vapor = 681 mmHg) y es necesario almacenarlo en recipientes sellados herméticamente. El suministro de la concentración precisa del desflurano obliga a utilizar un vaporizador calentado especial que expulsa vapor puro, y después se diluye adecuadamente con otros gases (O_2, aire o N_2O). El anestésico no es inflamable ni explosivo en mezclas con aire u O_2.

FARMACOCINÉTICA. El desflurano tiene un coeficiente de partición sangre:gas pequeñísimo (0.42) y no es muy soluble en grasa u otros tejidos periféricos. Por lo expuesto, las concentraciones en alvéolos y sangre aumentan rápidamente hasta el nivel de la concentración inspirada, a condición de que la inducción de la anestesia sea rápida y también sean rápidos los cambios en la profundidad de la anestesia después de modificación en la concentración inspirada. La recuperación de la conciencia después de anestesia por desflurano también es muy rápida. El fármaco se metaboliza de manera mínima; > 99% del desflurano absorbido se elimina sin modificaciones por los pulmones.

USOS CLÍNICOS. El desflurano es un anestésico muy usado en cirugía ambulatoria, por su comienzo rápido de acción y recuperación a muy breve plazo. Irrita el árbol traqueobronquial y provoca tos, sialorrea y broncoespasmo. Por tales razones, por lo común se induce la anestesia con un agente IV y más adelante se administra el desflurano para la fase de

mantenimiento. La conservación de la anestesia suele obligar al uso de concentraciones inhaladas de 6 a 8% (cerca de 1 MAC). Si también se administran óxido nitroso u opioides se requieren menores concentraciones de desflurano.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El desflurano ocasiona hipotensión más bien al disminuir la resistencia vascular sistémica. Se conserva satisfactoriamente el gasto cardiaco y también el flujo sanguíneo a los principales lechos de órganos (vísceras, riñones, cerebro y coronarias). La taquicardia transitoria suele surgir con los incrementos repentinos en la concentración del desflurano circulante y es consecuencia de la estimulación que él induce en el sistema nervioso simpático. Los efectos hipotensores del mismo no disminuyen o desaparecen si se prolonga la administración.

Aparato respiratorio. El desflurano acelera la frecuencia respiratoria y disminuye el volumen ventilatorio, efectos que dependen ambos, de su concentración. En concentraciones pequeñas (< 1 MAC) el efecto neto es conservar la ventilación por minuto. Las concentraciones del anestésico > 1 MAC deprimen la ventilación por minuto, lo cual hace que aumente la tensión de CO_2 arterial (Pa_{CO2}). El desflurano es broncodilatador, pero también irrita fuertemente las vías respiratorias y causa tos, apnea, laringoespamo y secreciones respiratorias excesivas. *Por sus propiedades irritantes el desflurano no se utiliza para la inducción de la anestesia.*

Sistema nervioso. El desflurano aminora la resistencia vascular cerebral y $CMRO_2$. Con aproximadamente 2 MAC de desflurano surge la supresión de andanadas corticales en EEG. En casos de normocapnia y normotensión, dicho anestésico origina un incremento en el flujo sanguíneo cerebral y aumenta ICP en sujetos con poca distensibilidad intracraneal. La respuesta vasoconstrictora a la hipocapnia se conserva durante la anestesia con desflurano y por ello se pueden evitar por medio de hiperventilación los incrementos de ICP.

Músculo, riñones, hígado y tubo digestivo. El desflurano ocasiona dilatación directa de músculos de fibra estriada y también intensifica los efectos de los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes. Compatible con su mínima degradación metabólica, no se ha señalado nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad con su uso.

Desflurano y monóxido de carbono. Los anestésicos por inhalación se administran por medio de un sistema que permite el flujo unidireccional de gas y la reinhalación de los gases espirados. Para impedir la reinhalación de CO_2 (que podría ocasionar hipercarbia) se incorporan en los circuitos de distribución del anestésico absorbentes de dicho gas. Con la secación casi completa de los absorbentes se pueden generar cantidades importantes de monóxido de carbono, efecto que alcanza su máximo con el desflurano y se puede evitar con el empleo de absorbente fresco perfectamente hidratado, de CO_2.

SEVOFLURANO

El sevoflurano es un líquido volátil e incoloro, transparente a temperatura ambiente y debe almacenarse en un recipiente sellado. No es inflamable ni explosivo en mezclas con aire u oxígeno. Sin embargo, experimenta una reacción exotérmica si el absorbente de CO_2 está seco (Baralyme) y genera quemaduras de vías respiratorias o ignición espontánea, explosiones e incendios.

El sevoflurano no debe utilizarse si el aparato de anestesia tiene absorbente de CO_2 que se secó por el flujo duradero del gas a través de él. La reacción del sevoflurano con el absorbente seco también genera monóxido de carbono que puede dañar gravemente al paciente.

FARMACOCINÉTICA. La escasa solubilidad del sevoflurano en la sangre y otros tejidos permite la inducción rápida de la anestesia y modificaciones expeditas en la profundidad de la anestesia después de cambios en la concentración distribuida. En promedio, 3% del sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado por intervención de CYP2E1, y el producto predominante es el hexafluoroisopropanol. El metabolismo del sevoflurano en el hígado también genera fluoruro inorgánico. La interacción del anestésico con la cal sodada también ocasiona productos de descomposición que pueden ser tóxicos como el compuesto A, pentafluoroisopropenil fluorometil éter (consulte "riñones" en el apartado de "efectos secundarios").

USOS CLÍNICOS. El sevoflurano se usa ampliamente, en particular para anestesia extrahospitalaria o ambulatoria, por su perfil de recuperación rápida y porque no irrita las vías respiratorias. Se logra rápidamente la inducción de la anestesia con concentraciones inhaladas de 2 a 4% del sevoflurano.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El sevoflurano ocasiona disminución de la tensión arterial y del gasto cardiaco que dependen de su concentración (causada por vasodilatación sistémica). Dicho anestésico no ocasiona taquicardia y por ello puede ser un agente preferible en individuos con predisposición a mostrar isquemia del miocardio.

Aparato respiratorio. El sevoflurano origina una disminución del volumen ventilatorio y un incremento en la frecuencia de respiración en personas que respiran de manera espontánea, y todo ello depende de su concentración. La aceleración de la frecuencia respiratoria no compensa la disminución del volumen ventilatorio, y el efecto neto resulta

ser una disminución en el volumen por minuto y un incremento en Pa_{CO2}. El anestésico no irrita las vías respiratorias y es un broncodilatador potente y, como consecuencia, es el broncodilatador clínico más eficaz entre los anestésicos por inhalación.

Sistema nervioso. El sevoflurano origina efectos en la resistencia vascular cerebral, $CMRO_2$ y CBF muy similares a los producidos por el isoflurano y el desflurano. El sevoflurano incrementa ICP en individuos con poca distensibilidad intracraneal; la respuesta a la hipocapnia no se pierde durante la anestesia con este producto, y se pueden evitar los incrementos de ICP por medio de hiperventilación. En los niños el sevoflurano se acompaña de delirio al recuperar la conciencia después de la anestesia, que es breve, y con él no se han señalado secuelas adversas a largo plazo.

Músculo. El sevoflurano relaja el músculo de fibra estriada e intensifica los efectos de los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes y despolarizantes.

Riñones. Persiste la controversia sobre la posible nefrotoxicidad del compuesto A, producido por la interacción del sevoflurano con la cal sodada que absorbe CO_2. En voluntarios humanos se han señalado datos bioquímicos de lesión renal transitoria. Los grandes estudios clínicos no han aportado pruebas de incremento de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre u otros signos de disfunción renal después de la administración de sevoflurano. *En Estados Unidos la FDA recomienda administrar el sevoflurano con flujos de gas fresco de 2 L/min, como mínimo, para llevar al mínimo la acumulación del compuesto A*.

Hígado y aparato digestivo. No se sabe que el sevoflurano origine hepatotoxicidad ni alteraciones en las pruebas de función hepática.

ÓXIDO NITROSO

El óxido nitroso (N_2O) es un gas inodoro e incoloro a temperatura ambiente. Se expende en cilindros de acero y es necesario distribuirlo por medio de flujómetros calibrados que son parte de todos los aparatos de anestesia. El óxido nitroso no es inflamable ni explosivo, pero respalda la combustión con la misma celeridad que el oxígeno, cuando aparece en concentración apropiada con un anestésico o un material inflamable.

FARMACOCINÉTICA. N_2O es muy insoluble en la sangre y otros tejidos y ello permite la distribución de equilibrio rápido y concentraciones anestésicas en alvéolos y logra la inducción rápida de la anestesia y la recuperación acelerada del conocimiento, una vez que se interrumpe su administración. La captación rápida de N_2O de gas alveolar permite concentrar los anestésicos halogenados administrados simultáneamente; dicho efecto (de "segundo gas") acelera la inducción de la anestesia. Una vez que se interrumpe la administración del óxido nitroso, este gas difunde de la sangre a los alvéolos y diluye el oxígeno en los pulmones, situación que puede generar un efecto llamado *hipoxia por difusión. Para evitar dicha secuela es importante al interrumpir el uso de N_2O administrar oxígeno puro (100%) y no aire.*

Prácticamente todo el N_2O absorbido (99.9%) se elimina sin cambios por los pulmones. El óxido nitroso interactúa con el cobalto de la vitamina B_{12} e impide que este compuesto actúe como cofactor para la metionina sintasa. La inactivación de esta última sintasa genera signos de hipovitaminosis B_{12} que incluye anemia megaloblástica y neuropatía periférica, aspecto de particular preocupación en personas malnutridas, con hipovitaminosis B_{12} o alcoholismo. Por esta razón N_2O no se utiliza como analgésico o un sedante por largo tiempo en instalaciones de cuidados intensivos.

USOS CLÍNICOS. N_2O es un anestésico débil que posee notables efectos analgésicos. La profundidad de la anestesia quirúrgica se alcanza solamente en situaciones hiperbáricas. A diferencia de ello, se logra la analgesia en concentraciones incluso de 20%. La propiedad analgésica de N_2O está en función de la activación de neuronas opiodérgicas en la sustancia gris periacueductal y las neuronas adrenérgicas en el locus ceruleus. El óxido nitroso se utiliza a menudo en concentraciones cercanas a 50% para obtener analgesia y sedación leve en técnicas odontológicas ambulatorias. No se puede utilizar en concentraciones > 80% porque limita el aporte adecuado de O_2; ante tal limitación el óxido nitroso se usa más bien como complemento de otros anestésicos por inhalación o IV.

Un problema importante con N_2O es que se intercambiará con el nitrógeno en cualquier cavidad con aire en el cuerpo. Aún más, ante su coeficiente de partición diferencial de sangre:gas, el óxido nitroso penetrará en la cavidad, con rapidez mayor de la que tiene el nitrógeno al salir (N_2) y ello incrementa el volumen, la tensión o ambos factores en dicha cavidad. Ejemplos de cúmulos de aire que pueden expandirse por acción de N_2O son el neumotórax, obstrucción del oído medio, embolia aérea, obstrucción de un asa intestinal, una burbuja de aire intraocular, una ampolla pulmonar y el aire intracraneal. En tales situaciones clínicas será mejor no usar N_2O.

EFECTOS SECUNDARIOS

Aparato cardiovascular. El N_2O ocasiona un efecto inotrópico negativo en el miocardio *in vitro*, pero por lo común no se observan en los pacientes los efectos depresivos en la función cardiaca, por los efectos estimulantes de dicho gas

en el sistema nervioso simpático. Los efectos cardiovasculares del N_2O reciben influencia abrumadora de la administración concomitante de otros agentes anestésicos. Cuando N_2O se administra junto con anestésicos halogenados por inhalación hace que se acelere la frecuencia cardiaca, aumente la tensión arterial y el gasto cardiaco. A diferencia de ello, si se administra N_2O junto con un opioide por lo común aminoran la tensión arterial y el gasto cardiaco. El óxido nitroso también intensifica el tono venoso en los vasos periféricos y pulmonares. Los efectos del anestésico en la resistencia vascular pulmonar presentan demasiada intensificación en individuos que tienen desde antes hipertensión de la pulmonar; por tal razón no se utiliza tal fármaco en dichos enfermos.

Aparato respiratorio. El N_2O origina pequeños incrementos de la frecuencia respiratoria y decrementos del volumen ventilatorio en sujetos que respiran de manera espontánea. Incluso concentraciones de poca monta de N_2O deprimen en grado extraordinario la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Sobre tal base, es prudente medir en forma seriada la saturación de O_2 arterial de manera directa en individuos que reciben N_2O o que se recuperan de su administración.

Sistema nervioso. N_2O incrementa en grado significativo CBF e ICP; dicha capacidad vasodilatadora cerebral del gas es atenuada intensamente por la administración simultánea de agentes IV como los opiáceos y el propofol. A diferencia de ello, la combinación de N_2O y agentes inhalados origina mayor vasodilatación que la administración del agente inhalado solo, con una profundidad anestésica equivalente.

Músculo. El N_2O no relaja el músculo de fibra estriada ni intensifica los efectos de agentes de bloqueo neuromuscular.

Riñones, hígado y tubo digestivo. No se sabe si N_2O ejerce efectos nefrotóxicos o hepatotóxicos.

XENÓN

El xenón (Xe), un elemento gaseoso inerte cuyo uso no ha sido aprobado en Estados Unidos, y posiblemente no se podrá utilizar de manera amplia, porque es un gas raro que no se puede elaborar y debe ser extraído del aire; por esa razón, es un producto caro y se le obtiene sólo en cantidades escasas. El xenón, a diferencia de otros agentes anestésicos, ejerce mínimos efectos adversos cardiorrespiratorios y de otro tipo.

El xenón es muy insoluble en sangre y otros tejidos y permite la inducción y la recuperación rápida del conocimiento después de la anestesia. Es lo suficientemente potente para ocasionar anestesia quirúrgica si se administra con oxígeno al 30%. Sin embargo, el complemento con un agente IV como el propofol, al parecer es una condición necesaria para la anestesia clínica. El xenón es tolerado satisfactoriamente en personas de edad avanzada. No se han señalado efectos adversos a largo plazo después de la anestesia con xenón.

COMPLEMENTOS DE LA ANESTESIA

Un anestésico general por lo común se administra con complementos para intensificar componentes específicos de esta maniobra que permitan usar dosis menores del fármaco y ocasionar menos efectos adversos.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas (capítulo 17) producen anestesia similar a la que causan los barbitúricos; se usan más a menudo para sedación y no para anestesia general, porque sus dosis anestésicas pueden originar amnesia y sedación duradera. Como complemento se utilizan en caso de ansiólisis, amnesia y sedación antes de la inducción de la anestesia, o para sedación durante técnicas en que no es necesaria la anestesia general. La benzodiacepina más utilizada en el periodo perioperatorio es el midazolam y le siguen a distancia diazepam y lorazepam.

El midazolam es una benzodiacepina hidrosoluble que se administra de manera corriente por vía endovenosa, aunque puede hacerse por vía oral, intramuscular o rectal; el fármaco ingerido es particularmente útil para la sedación de niños de corta edad. Produce mínima irritación venosa (a diferencia del diazepam y el lorazepam, que están preparados en propilenglicol y su inyección duele y a veces ocasiona tromboflebitis). El midazolam tiene la ventaja farmacocinética, en particular, en comparación con el lorazepam, de que su acción comienza más rápidamente y su efecto dura menos. Las dosis sedantes de midazolam (0.01 a 0.05 mg/kg por vía intravenosa) alcanzan su efecto máximo en aproximadamente 2 min, y logran sedación en 30 min, en promedio. Los ancianos tienden a ser más sensibles y su recuperación es más lenta después de usar benzodiacepinas. El midazolam es metabolizado en el hígado; para sedación duradera o para la fase de mantenimiento de la anestesia general es el fármaco más idóneo para venoclisis, en comparación con otras benzodiacepinas, pero su duración de acción no se prolonga significativamente en caso de venoclisis duradera (figura 19-3). Las benzodiacepinas aminoran CBF y el metabolismo, pero en dosis equianestésicas son menos potentes en ese sentido, que los barbitúricos. Las benzodiacepinas aminoran un poco la tensión arterial y el impulso respiratorio y a veces originan apnea.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS α_2. La dexmedetomidina es un agonista de receptor adrenérgico α_2 altamente selectivo que se utiliza para sedación por menos de 24 h en adultos en estado crítico o para el mismo fin antes de procedimientos quirúrgicos o médicos de otro tipo y durante ellos en sujetos no intubados. La activación del receptor adrenérgico α_{2A} por parte de la dexmedetomidina origina sedación y analgesia.

La dosis inicial recomendada es de 1 μg/kg de peso administrada en un lapso de 10 min, a la que seguirá el goteo con una velocidad de 0.2 a 0.7 μg/kg/hora. Hay que considerar el uso de dosis menores en individuos con factores de riesgo de que surja hipotensión profunda. La dexmedetomidina se une ávidamente a proteínas y es metabolizada en forma predominante en el hígado; los conjugados con glucurónido y metilo se excretan por la orina. Entre los efectos adversos frecuentes de la dexmedetomidina están la hipotensión y la bradicardia atribuibles a la menor liberación de catecolaminas por activación periférica y en el SNC, del receptor α_{2A}. Reacciones adversas frecuentes son las náuseas y la xerostomía. En concentraciones mayores el subtipo α_{2B} se activa, lo cual ocasiona hipertensión y un decremento mayor en la frecuencia y el gasto cardiacos. Con dexmedetomidina se obtiene sedación y analgesia con mínima depresión respiratoria. Sin embargo, dicho fármaco al parecer no genera amnesia fiable y se pueden necesitar agentes adicionales.

ANALGÉSICOS

Con excepción de la ketamina, los anestésicos por inhalación parenterales o los que se distribuyen actualmente no son analgésicos eficaces. Los analgésicos en forma típica se administran junto con los anestésicos generales para aminorar las cantidades necesarias de la dosis de anestésico y llevar al mínimo los cambios hemodinámicos ocasionados por los estímulos dolorosos. Se logra a veces analgesia adecuada en métodos operatorios de poca monta con antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de COX-2 (COX-2, *cicloxigenasa-2*) y paracetamol (capítulo 34). Sin embargo, los analgésicos primarios que se utilizan en el perioperatorio son los opioides, por la analgesia rápida y profunda que generan. Los principales opioides parenterales utilizados en el periodo perioperatorio son fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, meperidina y la morfina. La actividad analgésica primaria de cada uno de los fármacos proviene de la actividad agonista a nivel de los receptores opioides μ (capítulo 18).

La selección de un opioide para usar en el perioperatorio se basa fundamentalmente en su duración de acción porque, en dosis apropiadas, todos ocasionan analgesia y efectos adversos similares. El remifentanilo tiene una acción ultrabreve (cerca de 10 min); su acumulación es mínima con las dosis repetidas y es muy idóneo para métodos que causan dolor breve. Las dosis únicas de fentanilo, alfentanilo y sufentanilo tienen acción de duración intermedia similar (30, 20 y 15 min, respectivamente), pero varía enormemente la recuperación después de administración duradera. La duración de acción del fentanilo se prolonga al máximo con la venoclisis; tal situación es mucho menor con el sufentanilo y ocupa el último lugar el alfentanilo.

La frecuencia e intensidad de náuseas, vómitos y prurito al recuperar la conciencia después de la anestesia aumentan con todos los opioides en el mismo grado aproximadamente. Un efecto secundario útil de la meperidina es su capacidad de aminorar los escalofríos, problema frecuente durante la recuperación de la conciencia; otros opioides no tienen la misma eficacia contra dicha secuela, tal vez por un menor agonismo del receptor. Por último, los opioides suelen administrarse por vía intratecal y epidural para tratar dolor agudo o crónico (capítulo 18). Con los opioides en el neuroeje, junto con anestésicos locales o sin ellos, se logra analgesia profunda para muchos métodos operatorios; sin embargo, la depresión respiratoria y el prurito suelen limitar su empleo en operaciones mayores.

FÁRMACOS PARA BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En este apartado describiremos someramente los aspectos prácticos del uso de bloqueantes neuromusculares como complementos de la anestesia. En el capítulo 11 se exponen las características farmacológicas detalladas de esta categoría de medicamentos.

Los miorrelajantes despolarizantes (como la succinilcolina) y no despolarizantes (como el vecuronio) suelen administrarse durante la inducción de la anestesia para relajar los músculos del maxilar inferior, cuello, vías respiratorias y con ello facilitar la laringoscopia y la intubación endotraqueal. Los barbitúricos se precipitarán físicamente si se mezclan con miorrelajantes, y es importante eliminarlos del catéter IV antes de inyectar estos últimos. La acción de los miorrelajantes no despolarizantes puede ser antagonizada, una vez que ya no se desea la parálisis muscular, y para ello se utiliza un inhibidor de acetilcolinesterasa como la neostigmina o el edrofonio (capítulo 10), en combinación con un antagonista de receptor muscarínico (como el glicopirrolato o la atropina; capítulo 9) para superar la activación muscarínica del resultado de la inhibición por esterasas. Salvo la liberación de histamina por algunos agentes, los miorrelajantes no despolarizantes utilizados en la forma mencionada ocasionan escasos efectos adversos. Sin embargo, la succinilcolina causa múltiples reacciones graves de ese tipo (bradicardia, hipercaliemia y mialgias intensas) incluida la inducción de la hipertermia maligna en personas susceptibles.

Gases terapéuticos

OXÍGENO

El oxígeno (O_2) es esencial para la vida. La hipoxia es un cuadro que puede ser mortal y es inadecuado el aporte de oxígeno para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos. Tal situación puede ser consecuencia de alteraciones en el riego tisular, menor tensión de O_2 en la sangre o disminución de la capacidad oxífora. Además, la hipoxia puede ser resultado de la restricción del transporte de oxígeno desde los vasos finos hasta las células o una menor utilización en el interior de estas últimas. El aporte inadecuado de oxígeno suele culminar en la interrupción del metabolismo aeróbico y de la fosforilación oxidativa, la depleción de los compuestos hipercalóricos, la disfunción celular y la muerte.

OXIGENACIÓN NORMAL

El oxígeno comprende 21% del aire ambiente, lo cual a nivel del mar se traduce en una presión parcial de 21 kPa (158 mmHg). La fracción o porcentaje de O_2 permanece constante sea cual sea la presión atmosférica y por ello la presión parcial de oxígeno (PO_2) disminuye cuando lo hace la presión atmosférica. El ascenso a grandes alturas aminora la captación y aporte de oxígeno a los tejidos, en tanto que los incrementos en la presión atmosférica (como el tratamiento hiperbárico o la respiración a grandes profundidades) aumentan PO_2 en el aire inspirado y también la captación del gas. Conforme el aire es distribuido en la zona distal de vías respiratorias y alvéolos, PO_2 disminuye por dilución con CO_2 y vapor de agua y por captación al interior de la sangre.

En situaciones óptimas cuando hay equilibrio de la ventilación y el riego, la PO_2 alveolar se acercará a 14.6 kPa (110 mmHg). Las presiones parciales alveolares correspondientes del agua y CO_2 son 6.2 kPa (47 mmHg) y 5.3 kPa (40 mmHg), respectivamente. En situaciones normales surge un equilibrio completo del gas alveolar y la sangre capilar y PO_2 en la sangre al final del capilar típicamente se sitúa dentro de una fracción de kPa, de la que priva en los alvéolos. Sin embargo, PO_2 en la sangre arterial disminuye todavía más por la mezcla venosa (cortocircuito), es decir, la adición de sangre venosa mixta desde la arteria pulmonar, que tiene PO_2 cercano a 5.3 kPa (40 mmHg). En conjunto, la barrera a la difusión, las desigualdades de la ventilación/riego y la fracción de cortocircuito constituyen las causas principales del gradiente de O_2 alveoloarterial, que normalmente es de 1.3 a 1.6 kPa (10 a 12 mmHg) cuando se respira aire y de 4.0 a 6.6 kPa (30 a 50 mmHg) cuando se respira oxígeno al 100%. El oxígeno es llevado a los lechos capilares de tejidos gracias a la circulación y de nuevo sigue un gradiente fuera de la sangre, y al interior de la célula. La extracción de oxígeno por tejidos aminora típicamente PO_2 de la sangre venosa 7.3 kPa adicionales (55 mmHg). La PO_2 en el sitio de utilización de oxígeno por la célula (mitocondria) se desconoce, pero la fosforilación oxidativa continuará con PO_2 de unos cuantos mmHg solamente.

En la sangre el O_2 es transportado principalmente en combinación química con la hemoglobina y en menor magnitud disuelto en la solución. La cantidad de dicho gas combinado con ese pigmento depende de PO_2, como lo ilustra la curva de disociación sigmoidea de la oxihemoglobina (figura 19-6). La hemoglobina tiene una saturación con oxígeno cercana a 98% cuando el sujeto respira aire en circunstancias normales y se une a 1.3 ml de O_2 por gramo cuando está totalmente saturada. La fuerte inclinación de la curva cuando disminuye PO_2 facilita la descarga de dicho gas desde la hemoglobina a nivel tisular y la recarga, cuando llega al pulmón la sangre venosa mixta desaturada. El desplazamiento de la curva a la derecha cuando aumentan la temperatura y el PCO_2 y disminuye pH (acidez) como se observa en tejido metabólicamente activo, disminuye la saturación de O_2 respecto al mismo PO_2 y, en consecuencia, aporta O_2 adicional en el sitio y el momento más necesario. Sin embargo, el aplanamiento de la curva con PO_2 mayores denota que el incremento de la tensión de oxígeno en sangre con la inspiración de mezclas ricas con oxígeno aumenta sólo en grado mínimo la cantidad de dicho gas transportado por la hemoglobina. Dada la escasa solubilidad del oxígeno (0.226 ml/L por kPa o 0.03 ml/L por mmHg a 37 °C), la respiración de oxígeno puro (100%) puede incrementar la cantidad de dicho gas disuelto en la sangre sólo 15 ml/L, menos de 33% de las necesidades metabólicas normales. Sin embargo, si PO_2 espirado aumenta tres atmósferas (304 kPa) en una cámara hiperbárica, la cantidad de O_2 disuelto basta para cubrir las necesidades metabólicas normales (demanda) incluso en ausencia de hemoglobina (cuadro 19-4).

PRIVACIÓN DE OXÍGENO. El término *hipoxemia* suele denotar la ineficacia del aparato respiratorio para oxigenar la sangre arterial. En forma clásica se conocen cinco causas de tal trastorno:

- Fracción pequeña de O_2 inspirado (FI_{O2}).
- Mayor barrera a la difusión.
- Hiperventilación.
- Desigualdad entre la ventilación y el riego.
- Cortocircuito o mezcla venosa.

El término *hipoxia* denota la oxigenación insuficiente de los tejidos. Además de la ineficacia del aparato respiratorio para oxigenar adecuadamente la sangre, otros factores contribuyen a la hipoxia a nivel tisular; se les divide en categorías de aporte de O_2 y utilización de dicho gas. El aporte disminuye localmente cuando el gasto cardiaco aminora o en sentido local cuando hay disminución del flujo sanguíneo regional, como el caso de una oclusión vascular (por

Cuadro 19-4

Transporte de oxígeno en la sangre.[a]

	CONTENIDO DE O_2 EN SANGRE ARTERIAL (mL O_2/L)				CONTENIDO DE O_2 EN SANGRE VENOSA MIXTA (mL de O_2/L)			
kPa (mmHg) DE PO_2 ARTERIAL	DISUELTO	UNIDO A HEMOGLOBINA	TOTAL	kPa (mmHg) DE PO_2 VENOSA MIXTA	DISUELTO	UNIDO A HEMOGLOBINA	TOTAL	EJEMPLOS
4.0 (30)	0.9	109	109.9	2.7 (20)	0.6	59	59.6	Grandes alturas; insuficiencia respiratoria si se respira aire
12.0 (90)	2.7	192	194.7	5.5 (41)	1.2	144	145.2	La persona normal respira aire
39.9 (300)	9.0	195	204	5.9 (44)	1.3	153	154.3	La persona normal respira O_2 al 50%
79.7 (600)	18	196	214	6.5 (49)	1.5	163	164.5	La persona normal respira O_2 al 100%
239 (1 800)	54	196	250	20.0 (150)	4.5	196	200.5	La persona normal respira O_2 hiperbárico

[a] *El cuadro presente ilustra el transporte de oxígeno en la sangre en diversas circunstancias. Conforme aumenta la tensión de O_2 arterial también lo hace la cantidad del gas disuelto en proporción directa a PO_2 pero la cantidad de oxígeno unido a hemoglobina alcanza un máximo de 196 ml O_2/litro (saturación al 100% de hemoglobina a 15 g/dl). Los nuevos incrementos en el contenido de O_2 obligan a que aumente el oxígeno disuelto. Con 100% de oxígeno inspirado el O_2 disuelto aún aporta sólo una fracción pequeña de la necesidad (demanda) total. Se necesita oxígeno hiperbárico para incrementar la cantidad del oxígeno disuelto de modo que cubra con todas las necesidades metabólicas o una gran parte de ellas. Hay que destacar que durante la administración de oxígeno hiperbárico la hemoglobina en la sangre venosa mixta sigue estando totalmente saturada con O_2. Las cifras de este cuadro son aproximadas y se basan en las suposiciones de que hay 15 g/dl de hemoglobina; 50 ml de O_2/litro de extracción de oxígeno en sangre completa y gasto cardiaco constante. En el caso de haber anemia profunda PO_2 arterial sigue siendo la misma, pero el contenido arterial es menor; continúa la extracción de oxígeno y con ello surge un contenido y tensión menores de dicho gas en la sangre venosa mixta. En forma similar, al disminuir grandemente el gasto cardiaco se produce la misma extracción de oxígeno en un volumen menor de sangre y ello origina menor contenido y tensión de oxígeno en la sangre venosa mixta.*

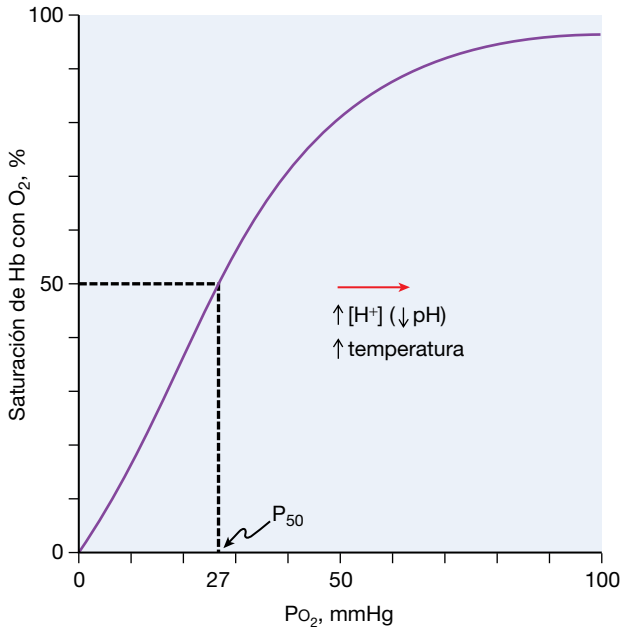


Figura 19-6 *Curva de disociación de oxihemoglobina correspondiente a la sangre completa.* Se muestra la relación entre PO_2 y saturación de hemoglobina (Hb). También se indica P_{50} o el PO_2 que ocasiona saturación de 50%. El incremento de la temperatura o la disminución del pH (hacia el extremo ácido como en el caso del músculo activo) desplazan esta relación a la derecha, y ello disminuye la saturación de hemoglobina al mismo PO_2 y así facilita el aporte de O_2 a los tejidos.

estenosis, trombosis u oclusión microvascular), o aumento en la tensión anterógrada (como el caso del síndrome del compartimiento mioaponeurótico, estasis o hipertensión venosas). También, en forma semejante, la menor capacidad oxífora de la sangre disminuirá el aporte del oxígeno como acaece con la anemia, la intoxicación por monóxido de carbono o una hemoglobinopatía. Por último, puede surgir hipoxia cuando disminuye el transporte de O_2 desde los capilares a los tejidos (edema) o la utilización de dicho gas por las células (toxicidad por CN^-). La hipoxia altera intensamente la expresión génica mediada en parte por el factor-1α inducible de hipoxia. Las consecuencias a nivel celular se exponen en el capítulo 19 de la 12a. edición del texto original.

ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA. La hipoxia por largo tiempo origina cambios funcionales adaptativos que se han estudiado con mayor detalle en personas expuestas a grandes alturas. Las adaptaciones comprenden un mayor número de alvéolos pulmonares, concentraciones mayores de hemoglobina en la sangre y mioglobina en músculos, y disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia. La exposición breve a grandes alturas origina cambios adaptativos similares. Sin embargo, en personas susceptibles, la exposición "aguda" es decir breve e intensa a grandes alturas, puede originar el llamado *mal agudo de montaña*, síndrome caracterizado por cefalea, náuseas, disnea, alteraciones del sueño y deterioro del discernimiento de valores, que evoluciona y llega al edema pulmonar y cerebral. El mal de montaña se trata con reposo y analgésicos cuando es poco intenso, o con O_2 complementario, descenso a menor altura o si es más grave, incremento de la tensión ambiental. Pueden ser útiles la acetazolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica) y la dexametasona.

INHALACIÓN DE OXÍGENO

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA INHALACIÓN DE OXÍGENO. La inhalación de dicho gas se utiliza más bien para revertir o evitar la aparición de hipoxia. Sin embargo, cuando se respira O_2 en cantidades excesivas o por largo tiempo, se sucederán cambios fisiológicos secundarios y efectos tóxicos.

APARATO RESPIRATORIO. La inhalación de O_2 a una atmósfera o más, hace que surja depresión respiratoria en grado pequeño en los sujetos normales, quizá como consecuencia de desaparición de la actividad quimiorreceptora tónica. A pesar de ello, la ventilación por lo común aumenta en término de min de la inhalación del gas, por el incremento paradójico de la tensión de CO_2 en los tejidos, incremento que es consecuencia de la mayor concentración de oxihemoglobina en la sangre venosa que vuelve menos eficaz la eliminación de bióxido de carbono desde los tejidos. La expansión de los alvéolos poco ventilados se conserva en parte por el contenido de nitrógeno en el gas alveolar;

el nitrógeno casi no es soluble y por ello permanece en los espacios aéreos en que se absorbe O_2. Las grandes concentraciones de O_2 que llegan a regiones pulmonares mal ventiladas diluyen el contenido de nitrógeno e inducen la atelectasia por absorción, y a veces culmina en un incremento en el cortocircuito y empeoramiento paradójico de la hipoxemia después de un periodo de administración de O_2.

APARATO CARDIOVASCULAR. Cuando un sujeto respira oxígeno al 100% hay mínima disminución de la frecuencia y el gasto cardiacos y poco cambio de la tensión arterial. Las mayores tensiones de arteria pulmonar en sujetos que viven a grandes alturas y que tienen hipertensión hipóxica crónica de dicho vaso, puede mostrar reversión con la administración de O_2 o el retorno al nivel del mar. En neonatos con cardiopatía congénita y cortocircuito de izquierda a derecha del gasto cardiaco, es necesario regular con gran cuidado el oxígeno complementario por el peligro de disminuir todavía más la resistencia vascular e incrementar el flujo de sangre pulmonar.

METABOLISMO. La inhalación de O_2 al 100% no ocasiona cambios detectables en el consumo de O_2, la producción de CO_2, el cociente respiratorio o la utilización de glucosa.

ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO

El O_2 se abastece en la forma de gas comprimido en cilindros de acero; se considera como *grado médico* la pureza de 99%. En aras de la seguridad los cilindros con el gas y los tubos tienen un código de color (verde en Estados Unidos) y alguna forma de indizar mecánicamente las conexiones valvulares para evitar la conexión con otros gases al sistema de O_2.

El O_2 es administrado por inhalación, salvo durante la circulación extracorporal, en que es disuelto directamente en la sangre circulante. Solamente con un sistema de administración cerrada y un sello hermético de las vías respiratorias del enfermo y separación total de los gases inspirados y los espirados se podrá controlar con exactitud FI_{O2}. En todos los sistemas FI_{O2} administrado realmente dependerá del perfil ventilatorio (p. ej., frecuencia, volumen ventilatorio, proporción de tiempos inspiratorio/espiratorio y flujo inspiratorio) y las características del sistema de administración.

SISTEMA DE BAJO FLUJO. Los sistemas con tal característica en los que el flujo de O_2 es menor que la frecuencia de flujo inspiratorio, tienen escasa capacidad para incrementar FI_{O2} porque dependen del aire ambiente incorporado para lograr el equilibrio del gas inspirado. De manera típica los dispositivos de este tipo suministran FI_{O2} de 24 a 28% a razón de 2 a 3 L/min. Hasta 40%, es posible FI_{O2} con mayores velocidades de flujo, situación que casi no es tolerada, salvo lapsos breves, por secamiento de la mucosa.

SISTEMAS DE ALTO FLUJO. El dispositivo de suministro de O_2 de alto flujo más utilizado es la mascarilla de Venturi que incorpora una mascarilla de diseño especial, para que introduzca con fidelidad aire ambiente en una proporción fija y de este modo genere FI_{O2} relativamente constante con velocidades relativamente grandes de flujo. De manera típica, cada "inserto" tiene como finalidad operar con velocidad de flujo de O_2 específica y se necesitan insertos diferentes para cambiar FI_{O2}. Los valores menores de FI_{O2} administrados utilizan proporciones de incorporación mayores con lo cual se generan flujos totales mayores (O_2 y además el aire incorporado) para el paciente, que varían de 80 L/min para FI_{O2} de 24% a 40 L/min, a 50% de FI_{O2}. Los nebulizadores de oxígeno que constituyen otro tipo de dispositivo de Venturi suministran a los pacientes O_2 humidificado con FI_{O2} de 35 a 100% con velocidades grandes de flujo. Por último, los mezcladores de O_2 generan grandes concentraciones de O_2 inspirado con velocidades grandísimas de flujo. Los dispositivos recién mencionados mezclan aire comprimido a alta presión y oxígeno para lograr cualquier concentración de este gas, de 21 a 100% con velocidades de flujo incluso de 100 L/minuto. A pesar de estos altos flujos, la administración de FI_{O2} grande a un paciente individual también depende de conservar un sello hermético en el tubo cánula o sonda, el empleo de depósitos para llevar al mínimo la incorporación de aire ambiente diluido, o ambos métodos.

MEDICIÓN SERIADA DE LA OXIGENACIÓN. La medición seriada y los ajustes se necesitan para alcanzar el objetivo terapéutico de la oxigenoterapia, y para evitar complicaciones y efectos adversos. La cianosis es un signo físico de importancia clínica grande, pero no es un índice de oxigenación temprano, sensible ni fiable. La medición seriada no penetrante de la saturación de O_2 arterial se logra por oximetría de pulsos transcutáneos en que la saturación de O_2 se mide a partir de la absorción diferencial de luz por oxihemoglobina y desoxihemoglobina, y se calcula la saturación arterial a partir del componente pulsátil de dicha señal. La oximetría de pulsos mide la saturación de hemoglobina, pero no PO_2. No es sensible a los incrementos de PO_2 que excedan de los niveles necesarios para saturar totalmente la sangre. La oximetría de pulsos es muy útil para la vigilancia seriada de la adecuación de la oxigenación durante técnicas que obligan a la sedación o la anestesia, para la valoración rápida y valoración seriada de pacientes que pueden mostrar deterioro funcional, y para el ajuste de la oxigenoterapia en situaciones en que alguno de los factores preocupantes son los efectos tóxicos del oxígeno o las reacciones adversas de su exceso.

COMPLICACIONES DE LA OXIGENOTERAPIA. Además de la posibilidad de inducir la atelectasia por absorción y deprimir la ventilación, los flujos grandes de O_2 seco pueden secar e irritar las superficies mucosas de las vías respiratorias y los ojos y también aminorar el transporte mucociliar y la eliminación de secreciones. Por tal razón, debe utilizarse O_2 humidificado cuando se necesita su administración duradera (> 1 h). Por último, cualquier atmósfera enriquecida con O_2 entraña peligro de incendio y hay que seguir precauciones apropiadas. Puede surgir hipoxemia a

pesar de la administración de O_2 complementario. Por esa causa, es esencial valorar frecuentemente la saturación de O_2 y la adecuación de la ventilación.

USOS TERAPÉUTICOS DEL OXÍGENO

CORRECCIÓN DE LA HIPOXIA. El uso terapéutico primario del O_2 es la corrección de la hipoxia, y ésta más a menudo es una manifestación de la enfermedad primaria u oculta, y por ello hay que considerar a la oxigenoterapia como una medida contemporizadora o para ganar tiempo. Los esfuerzos se orientarán a corregir la causa de la hipoxia. La que es consecuencia de casi todas las neumopatías se alivia, cuando menos parcialmente, por la administración O_2, y así se contará con tiempo para emprender el tratamiento definitivo que revierta el proceso primario.

Disminución de la presión parcial de un gas inerte. El nitrógeno comprende cerca de 79% del aire ambiente y por ello también ése es el elemento predominante en casi todos los espacios llenos de gases en el cuerpo. En situaciones como la distensión intestinal por obstrucción e íleo, embolia aérea intravascular o neumotórax, es deseable aminorar el volumen de los espacios llenos de aire. El nitrógeno es un gas relativamente insoluble y por ello la inhalación de oxígeno en grandes concentraciones (y por consiguiente, pequeñas concentraciones de nitrógeno) disminuirá rápidamente la presión parcial corporal total de nitrógeno y generará un gradiente sustancial para la extracción de nitrógeno de los espacios gaseosos. La administración de O_2 en casos de embolia aérea brinda beneficios adicionales, porque es útil para disminuir la hipoxia localizada en sentido distal a la obstrucción vascular. En el caso de *enfermedad de descompresión* (o de las campanas neumáticas) la disminución de la tensión del gas inerte en la sangre y los tejidos por inhalación de O_2 antes de la descompresión barométrica o durante la misma, aminora la sobresaturación que acaece después de descompresión, de manera que no se forman las burbujas.

Oxigenoterapia hiperbárica. El oxígeno se administra con una presión mayor de la atmosférica en cámaras hiperbáricas. El uso clínico de esta forma de tratamiento incluye entidades como traumatismos, quemaduras, daños por radiación, infecciones, úlceras tórpidas, injertos de piel, espasticidad y otros cuadros neurológicos. El O_2 hiperbárico puede ser útil en la hipoxia generalizada. En la intoxicación por CO, pierden su capacidad la hemoglobina (Hb) y la mioglobina, de unirse al oxígeno, por la gran afinidad de tales proteínas por el monóxido de carbono. PO_2 grande facilita la competencia del oxígeno por sitios de unión en Hb a medida que se intercambia CO en los alvéolos. Además, el O_2 hiperbárico incrementa la disponibilidad de O_2 disuelto en la sangre (cuadro 19-4). Entre los efectos adversos de esta forma de tratamiento están barotraumatismo del oído medio, toxicidad del SNC, convulsiones, toxicidad de pulmones y neumonía por broncoaspiración.

El tratamiento con O_2 hiperbárico incluye dos componentes: incremento de la presión hidrostática y de la presión de O_2. Los dos factores son necesarios para tratar la enfermedad por descompresión y la embolia aérea. La presión hidrostática aminora el volumen de las burbujas, y el hecho de que desaparezca el nitrógeno inspirado intensifica el gradiente para la eliminación de dicho gas y aminora la hipoxia en tejidos anterógrados. La mayor tensión de O_2 en los tejidos constituye el objetivo terapéutico primario para otras indicaciones de O_2 hiperbárico. Un incremento pequeño en PO_2 en áreas isquémicas intensifica la actividad bactericida de los leucocitos y promueve la angiogénesis. Las exposiciones breves y repetitivas a O_2 hiperbárico pueden mejorar el tratamiento contra la osteomielitis resistente y crónica, la osteorradionecrosis, lesiones por aplastamiento o la recuperación de injertos de piel y tejidos con deterioro vascular. La mayor tensión de O_2 puede ser bacteriostática y útil para tratar la propagación de la infección por *Clostridium perfringens* y la mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa).

EFECTOS TÓXICOS DEL OXÍGENO

El oxígeno tiene acciones nocivas a nivel celular y los efectos tóxicos del gas pueden ser consecuencia de una mayor producción de peróxido de hidrógeno y productos intermediarios reactivos como el anión superóxido, el oxígeno monoatómico y radicales hidroxilo que atacan y dañan lípidos, proteínas y otras macromoléculas, en particular las de las membranas biológicas. Diversos factores limitan la toxicidad de los agentes reactivos derivados del oxígeno, que incluyen enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa, que "captan" productos secundarios tóxicos del oxígeno y agentes reductores como el hierro, el glutatión y el ascorbato. A pesar de ello, los factores mencionados no bastan para limitar las acciones destructoras del oxígeno cuando se exponen los pacientes a elevadas concentraciones de ese gas, por largo tiempo. Los tejidos tienen sensibilidad diferencial a los efectos tóxicos del gas, que posiblemente sea consecuencia de diferencias en la producción del compuesto reactivo y sus mecanismos de protección.

VÍAS RESPIRATORIAS. El aparato respiratorio suele ser el primero en presentar efectos tóxicos, a causa de su exposición ininterrumpida a las máximas tensiones de O_2 en el cuerpo. En término de 8 a 12 h de exposición a oxígeno puro (100%) surgen cambios sutiles en la función pulmonar. Después de únicamente 18 h de exposición aumenta la permeabilidad capilar, lo cual intensificará el gradiente de O_2 alveoloarterial y ello culminará en intensificación

de la hipoxemia y menor función pulmonar. No obstante, las lesiones graves y la muerte necesitan de exposiciones mucho más largas. El daño de pulmones guarda relación directa con la tensión de O_2 inspirado y al parecer concentraciones < 5 atm son seguras por lapsos largos. El endotelio de capilares es el tejido más sensible de los pulmones y su lesión hace que se pierda área de superficie, por el edema intersticial y fugas al interior de los alvéolos.

SISTEMA NERVIOSO. La retinopatía de la premadurez (ROP; *retinopathy of prematurity*) es una oftalmopatía de prematuros en que hay vascularización anormal de la retina en desarrollo, y puede ser consecuencia de efectos tóxicos de oxígeno o de hipoxia relativa. Los problemas de SNC son raros y la toxicidad se produce sólo en situaciones hiperbáricas cuando la exposición rebasa los 200 kPa (dos atmósferas). Las manifestaciones comprenden convulsiones y cambios visuales que muestran resolución cuando se normaliza la tensión de O_2. En recién nacidos prematuros y en los que han presentado asfixia intrauterina, la hiperoxia y la hipocapnia se relacionan con pronósticos neurológicos peores.

DIÓXIDO DE CARBONO

El dióxido de carbono (CO_2) es producido por el metabolismo con la misma velocidad, aproximadamente, con que se consume el oxígeno. En el sujeto en reposo tal cifra es cercana a 3 ml/kg/min pero puede aumentar impresionantemente con el ejercicio. El CO_2 difunde fácilmente desde las células a la sangre, pero es transportado parcialmente en la forma de ion bicarbonato (HCO_3^-) en parte en combinación química con la hemoglobina y proteínas del plasma y en parte en solución a presión parcial aproximada de 6 kPa (46 mmHg) en sangre venosa mixta. El CO_2 es transportado a los pulmones en que normalmente es espirado con la velocidad con que se produce y deja una presión parcial aproximada de 5.2 kPa (40 mmHg) en los alvéolos y en la sangre arterial. El incremento de PCO_2 origina acidosis respiratoria y puede provenir de la disminución de la ventilación o de la inhalación de CO_2, en tanto que la intensificación de la ventilación origina disminución de PCO_2 y alcalosis respiratoria. El CO_2 es difusible libremente y por ello los cambios en PCO_2 y pH de la sangre pronto se reflejan en modificaciones intracelulares en los dos parámetros y por efectos generalizados en el cuerpo, en particular, en la respiración, la circulación y el SNC.

RESPIRACIÓN. El CO_2 es un estímulo potente y rápido para la ventilación, en proporción directa al CO_2 inspirado. Dicho gas estimula la respiración al acidificar los quimiorreceptores centrales y los corpúsculos carotídeos periféricos. El incremento de PCO_2 origina broncodilatación, en tanto que la hipocarbia causa constricción de músculo liso de las vías respiratorias; las respuestas anteriores pueden intervenir en el igualamiento de la ventilación y el riego pulmonares.

CIRCULACIÓN. Los efectos de CO_2 en la circulación son consecuencia del conjunto de efectos locales directos y efectos mediados por mecanismos centrales en el sistema nervioso autónomo. El efecto directo de CO_2 en el corazón, que es la disminución de la contractilidad, es consecuencia de cambios de pH y una menor reactividad de miofilamentos al calcio. El efecto directo en los vasos de la circulación general origina su dilatación. CO_2 origina activación generalizada del sistema nervioso simpático y los resultados de este fenómeno por lo común son lo contrario de los efectos locales del dióxido de carbono. Los efectos de tipo simpático consisten en intensificación de la contractilidad cardiaca, aceleración de la frecuencia del corazón y vasoconstricción (capítulo 12). En consecuencia, el equilibrio de los efectos locales y simpáticos antagónicos es el elemento que rige la respuesta circulatoria total a CO_2. El efecto neto de la inhalación de dicho gas es un incremento en el gasto y la frecuencia cardiacos y la tensión arterial. Sin embargo, en vasos sanguíneos adquieren mayor importancia las acciones vasodilatadoras directas de CO_2 y la resistencia periférica total disminuye cuando aumenta PCO_2. CO_2 también es un potente vasodilatador coronario. Las arritmias cardiacas que surgen con el incremento de PCO_2 dependen de la liberación de catecolaminas.

La *hipocarbia* origina los efectos contrarios: disminución de la tensión arterial y la vasoconstricción en la piel, intestinos, encéfalo, riñones y corazón; tales acciones se aprovechan clínicamente con el empleo de la hiperventilación para aplacar la hipertensión intracraneal.

SNC. La hipercarbia aminora la excitabilidad de la corteza cerebral y aumenta el umbral del dolor en la piel, por medio de una acción central; dicha depresión central asume importancia terapéutica. Por ejemplo, en individuos que hipoventilan por acción de narcóticos o anestésicos el incremento de CO_2 puede deprimir todavía más el SNC, lo cual, a su vez, empeorará la depresión respiratoria; este ciclo de retroalimentación positiva tiene consecuencias letales.

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN. El CO_2 se distribuye en cilindros metálicos de color gris con gas puro o mezclado con O_2. Por lo regular se administra en una concentración de 5 a 10% en combinación con O_2 por mascarilla. Otro método para la administración temporal de CO_2 es la reinhalación, como lo que se hace en el circuito de ventilación de anestesia o con un dispositivo tan simple como una bolsa de papel.

USOS TERAPÉUTICOS. El CO_2 se utiliza para insuflación en técnicas endoscópicas (como la cirugía laparoscópica), porque es muy soluble y no activa la combustión. Puede utilizarse para "purgar" el campo quirúrgico durante la cirugía del corazón. Por su densidad, CO_2 desplaza el aire que rodea el corazón abierto, de modo que cualquier burbuja atrapada en tal víscera es de CO_2 y no N_2 insoluble. Se utiliza para ajustar pH durante métodos de derivación cardiopulmonar, con el paciente sometido a métodos de enfriamiento.

La hipocarbia aún se utiliza en algunas situaciones en anestesia; genera constricción de vasos cerebrales, disminuye levemente el tamaño del encéfalo y por ello puede facilitar la práctica de operaciones neuroquirúrgicas. La hipocarbia por corto tiempo es eficaz para la finalidad mencionada, pero si se conserva por lapsos largos, empeora los resultados en sujetos con lesión craneoencefálica. Es necesario emprender la hipocarbia con una indicación totalmente precisa y restablecer la normocarbia en el momento que se cesó la indicación para la hipocarbia.

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es considerado en la actualidad como una molécula de gran importancia endógena para el envío de señales celulares, y tiene un número cada vez mayor de posibles aplicaciones terapéuticas.

El óxido nítrico endógeno producido a partir de la L-arginina por acción de NO sintasas (nerviosas, inducibles y endoteliales) (capítulo 3). En los vasos, la producción basal de NO por las células endoteliales y es un factor determinante del tono vascular en reposo. NO origina dilatación de células de músculo liso e inhibición de la agregación y la adherencia plaquetaria. Se ha dicho que la menor producción de óxido nítrico interviene en la aterosclerosis, la hipertensión, el vasoespasmo cerebral y coronario, la lesión de isquemia-reperfusión, la inflamación y como elemento mediador de las vías nociceptivas centrales. El NO es inactivado rápidamente en la circulación por la oxihemoglobina y por la reacción de NO con el hierro de hem, y ello induce la formación de nitrosil-hemoglobina. También se producen cantidades pequeñas de metahemoglobina que son transformadas en la forma ferrosa del hierro hem por acción de la citocromo b5 reductasa. La mayor parte del NO inhalado es excretado por la orina en la forma de nitrato.

USOS TERAPÉUTICOS. El NO inhalado (iNO) dilata de manera selectiva los vasos pulmonares y puede servir como tratamiento de innumerables enfermedades que se acompañan de mayor resistencia vascular pulmonar. El NO inhalado ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos solamente para una indicación, que es la hipertensión persistente de la pulmonar en el recién nacido.

USOS DIAGNÓSTICOS. NO inhalado se puede usar durante el cateterismo cardiaco para valorar la capacidad vasodilatadora pulmonar de individuos en insuficiencia cardiaca y lactantes con cardiopatía congénita. NO inhalado también se usa para conocer la capacidad de difusión (DL; *diffusion capacity*) a través de la unidad alveolocapilar. NO es más eficaz que CO_2 en este sentido, porque tiene una afinidad mayor por la hemoglobina y su hidrosolubilidad a temperatura corporal es mayor. NO es producido por las vías nasales y los pulmones de humanos normales y se le detecta en el gas espirado. La medición de NO fraccionado espirado (FeNO; *fractional exhaled NO*) es un marcador no penetrante de inflamación de vías respiratorias con alguna utilidad en la valoración de enfermedades de dichas vías como son asma, infección de vías respiratorias y neumopatía crónica.

TOXICIDAD. En concentraciones bajas (0.1 a 50 ppm), iNO al parecer es inocuo y sin grandes efectos adversos. Los efectos tóxicos en pulmones pueden surgir con niveles mayores de 50-100 ppm. NO es un contaminante atmosférico; en Estados Unidos la Administración de Seguridad Ocupacional y de Salud coloca el límite de exposición a las 7 h, en un nivel de 50 ppm. Parte de los efectos tóxicos de NO pueden depender de su oxidación ulterior hasta la forma de dióxido de nitrógeno (NO_2) en presencia de grandes concentraciones de O_2.

La aparición de metahemoglobinemia es una complicación importante de NO inhalado a grandes concentraciones y se han señalado ocasionalmente fallecimientos por sobredosis de dicho gas. Es importante cuantificar de manera intermitente durante la inhalación de NO las concentraciones de metahemoglobina. El gas inhalado inhibe la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado en algunos estudios clínicos, aunque no se han señalado complicaciones hemorrágicas. En personas con trastornos de la función del ventrículo izquierdo, NO tiene la posibilidad de disminuir el rendimiento de ventrículo izquierdo al dilatar la circulación pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo al ventrículo mencionado, y con ello intensificar la tensión auricular izquierda e inducir la formación de edema pulmonar.

Las condiciones más importantes para la inhalación terapéutica segura de NO incluyen:

- Medición continua de las concentraciones de NO y NO_2 por medio de quimioluminiscencia o analizadores electroquímicos.
- Calibración frecuente del equipo de cuantificación y vigilancia.
- Análisis intermitente de los niveles de metahemoglobina en sangre.
- El uso de tanques certificados de NO.
- Administración de la concentración mínima de NO necesaria para obtener el efecto terapéutico.

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN. Los ciclos terapéuticos en pacientes a base de NO inhalado varían enormemente y van desde 0.1 a 40 ppm en una dosis o por periodos que van de horas a semanas. El conocimiento de la relación de dosis/respuesta sobre bases frecuentes debe ser útil en el ajuste de obtención de la dosis óptima de NO. Se cuenta con sistemas comerciales de cuantificación de NO que permitirán el suministro preciso de concentraciones de NO inspiradas entre 0.1 y 80 ppm y la medición simultánea de las concentraciones de NO y NO_2.

HELIO

El helio (He) es un gas inerte cuyas características de densidad y solubilidad pequeñas y gran conductividad térmica han sentado las bases para su uso en medicina y como elemento diagnóstico. Se puede mezclar con oxígeno y administrar por mascarilla o sonda endotraqueal. En situaciones hiperbáricas, puede sustituir a otros muchos gases, por lo cual se hace una mezcla de densidad mucho menor y más fácil de respirar.

El empleo primario del helio reside en las pruebas de función pulmonar, el tratamiento de la obstrucción respiratoria, operaciones de vías respiratorias con láser, como marcador en estudios imagenológicos y para buceo profundo. El gas es adecuado para cuantificaciones del volumen residual pulmonar y capacidad residual funcional, así como otros volúmenes pulmonares. Para realizar dichas mediciones se necesita un gas atóxico muy difusible que sea insoluble y que no deje al pulmón por la corriente sanguínea, de modo que por dilución se pueda medir el volumen pulmonar. El helio se agrega a oxígeno para disminuir la turbulencia causada por obstrucción de vías respiratorias porque la densidad del mismo es menor que la del aire y la viscosidad de él es mayor que la del aire. Las mezclas de helio y O_2 disminuyen el trabajo de la respiración. El gas tiene gran conductividad térmica, la cual lo torna útil durante la cirugía con láser en vías respiratorias. El helio polarizado con láser se utiliza como agente de contraste por inhalación para estudios de resonancia magnética pulmonar. El bombeo óptico de helio hiperpolarizado intensifica la señal que emite el gas en los pulmones, y así es posible la delineación imagenológica más detallada de las vías respiratorias y los perfiles del flujo inspirado.

ÁCIDO SULFHÍDRICO

El ácido sulfhídrico o sulfuro de hidrógeno (H_2S) es un gas hidrosoluble, inflamable, incoloro, que de manera característica huele a huevos podridos y se le considera predominantemente como un agente tóxico por su capacidad de inhibir la respiración mitocondrial al bloquear la citocromo c oxidasa. La inhibición de la respiración puede ser tóxica; sin embargo, si tal depresión se logra en forma controlada pudiera permitir que algunas especies que no hibernan expuestas a H_2S inhalado se incorporen a un estado similar al de la suspensión vital (lentificación de la actividad celular hasta un punto en que quedan inhibidos los procesos metabólicos pero no terminados) y con ello aumenta la tolerancia a estrés. H_2S también puede activar los conductos de K^+ que dependen de ATP, poseer propiedades vasodilatadoras y actuar como un captador de radicales libres. Se ha demostrado que protege de la hipoxia de todo el cuerpo, hemorragia mortal y la lesión de isquemia/reperfusión en varios órganos como los riñones, los pulmones, el hígado y el corazón. En la actualidad están en marcha intentos para la obtención y desarrollo galénico de moléculas liberadoras de gas que pudieran expulsar H_2S y otros gases terapéuticos a tejidos enfermos. H_2S en pocas cantidades puede tener la capacidad de limitar la apoptosis celular.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 20 Anestésicos locales

Los anestésicos locales se unen de manera reversible a un receptor específico dentro del poro de los conductos de Na^+ en los nervios y bloquean los movimientos iónicos a través de esa abertura. Cuando se aplican al tejido nervioso en concentraciones apropiadas, los anestésicos locales actúan en cualquier parte de tal sistema o en cualquier tipo de fibra nerviosa, y bloquean de modo reversible los potenciales de acción en que se basa la conducción nerviosa.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y RELACIONES DE ESTRUCTURA-ACTIVIDAD. Los fármacos más utilizados hoy día son la procaína, la lidocaína, la bupivacaína y tetracaína (figura 20-1), que fueron sintetizados como sustitutivos de la cocaína y que conservaban el efecto anestésico local de esta última, pero no compartían sus características tóxicas y propiedades adictivas. Los anestésicos típicos de este grupo contienen acciones hidrófilas e hidrófobas separadas por un enlace éster o amídico intermedio. El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, pero también puede ser secundaria; la fracción hidrófoba debe ser aromática. La naturaleza de este grupo de enlace es la que imparte las propiedades farmacológicas a los medicamentos de esta índole. Por ejemplo, los anestésicos locales con un enlace éster son hidrolizados fácilmente por esterasas plasmáticas. El carácter hidrófobo incrementa la potencia y la duración de acción de los anestésicos de esta categoría; la asociación del fármaco en sitios hidrófobos intensifica la división (partición) del medicamento hacia sitios de acción, y disminuye el metabolismo por parte de esterasas plasmáticas

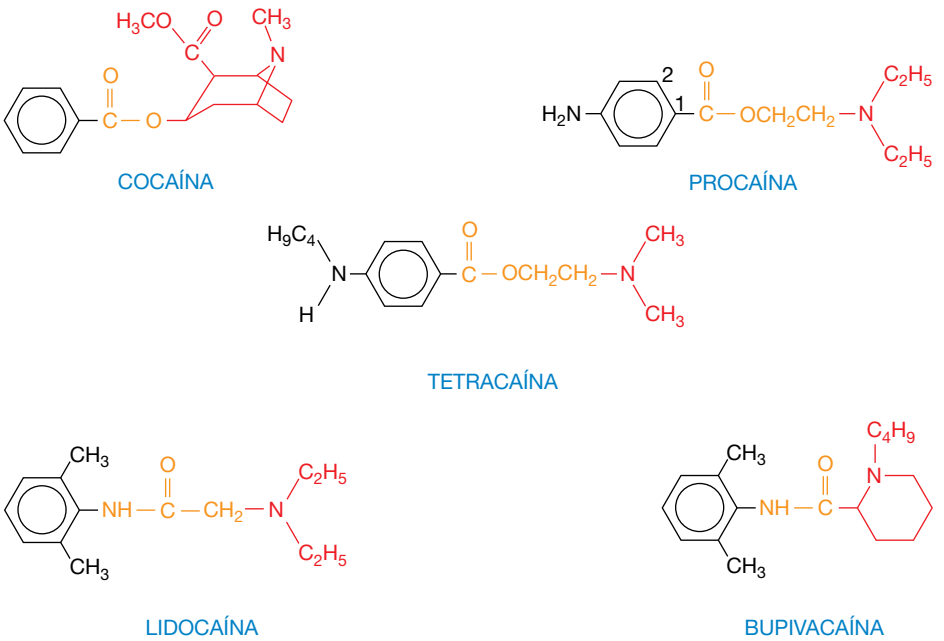


Figura 20-1 *Fórmulas estructurales de algunos anestésicos locales.* Casi todos los anestésicos de este tipo consisten en una fracción hidrófoba (aromática) (*negra*), una región de enlace (*naranja*) y una amina sustituida (región hidrófila, *en rojo*). La procaína es el anestésico local prototípico de tipo éster; los ésteres, en términos generales, son hidrolizados del todo por esterasas plasmáticas y contribuyen a la duración relativamente breve de acción de los fármacos de esta categoría. La lidocaína es el anestésico local prototípico de tipo amídico; estas estructuras por lo común son más resistentes a la eliminación y su acción dura más. La figura 20-1 en la 12a. edición del texto original muestra variaciones adicionales de la estructura básica.

y enzimas del hígado. Además, se piensa que es hidrófobo el sitio receptor de estos fármacos en los conductos de Na^+, de tal forma que la afinidad del receptor por los anestésicos es mayor en el caso de los de tipo hidrófobo. El carácter hidrófobo también intensifica los efectos tóxicos de modo tal que cuánto más hidrófobo es un producto, disminuye su índice terapéutico.

El tamaño molecular es el elemento que influye en la rapidez de disociación de los anestésicos locales desde sus sitios receptores. Las moléculas más pequeñas de fármacos escapan del sitio receptor con mayor rapidez; tal característica es importante para las células de descarga rápida, a las que se unen los anestésicos durante los potenciales de acción y se disocian durante el periodo de repolarización de la membrana. La unión rápida de los anestésicos locales durante los potenciales de acción hace que su acción dependa de la frecuencia y del voltaje de ellos.

MECANISMO DE ACCIÓN. Los anestésicos locales actúan a nivel de la membrana celular para evitar la generación y la conducción de impulsos nerviosos. El mecanismo de acción principal de este tipo de fármacos entraña su interacción con uno o más sitios específicos de unión dentro del conducto de Na^+ (figura 14-1*A*).

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o impedir el gran incremento transitorio de la permeabilidad de membranas excitables al sodio, que normalmente es producido por despolarización de la membrana; dicha acción de los anestésicos de ese tipo depende de la interacción directa con conductos de NA^+ activados por voltaje. Conforme aparece y se desarrolla la acción anestésica en un nervio disminuye poco a poco el umbral de excitabilidad eléctrica, disminuye la rapidez de incremento del potencial de acción, se lentifica la conducción de impulsos y queda anulada la conducción nerviosa. Los anestésicos locales bloquean conductos de K^+, pero esta interacción necesita concentraciones mayores de los fármacos de esta categoría; por tal motivo, el bloqueo de la conducción no se acompaña de cambios grandes de ningún tipo en el potencial de membrana en reposo.

LA ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES DEPENDE DE LA FRECUENCIA Y EL VOLTAJE. La frecuencia mayor de estimulación y un potencial de membrana más positivo originan un grado mayor de bloqueo anestésico. Estos efectos que dependen de la frecuencia y el voltaje surgen porque la molécula anestésica local en su forma cargada penetra en su sitio de unión dentro del poro sólo cuando el conducto de NA^+ no está abierto y porque el anestésico se liga con mayor avidez a dicho conducto y lo estabiliza desde su estado inactivo. La dependencia de la acción del anestésico local de la frecuencia se funda absolutamente en la rapidez de disociación desde el sitio receptor al interior del poro del conducto de NA^+. Se necesita una frecuencia grande de estimulación para que los fármacos se disocien rápidamente de modo que la unión del medicamento durante el potencial de acción, exceda de la disociación del fármaco entre uno y otros potenciales de acción.

SENSIBILIDAD DIFERENCIAL DE FIBRAS NERVIOSAS A LOS ANESTÉSICOS LOCALES. En el caso de muchos de los sujetos tratados con anestésicos locales, en primer lugar desaparece la sensación de dolor seguida por la pérdida de las sensaciones de temperatura, tacto, presión profunda y por último la función motora (cuadro 20-1).

En términos generales, las fibras autonómicas de tipo C amielínicas finas (que median sensaciones dolorosas) y las fibras Aδ mielínicas finas (que median las sensaciones de dolor y temperatura) son bloqueadas antes de que ocurra tal fenómeno en las fibras más gruesas mielínicas Aγ, Aβ y Aα (que median información postural, de tacto, presión y motora). Se desconocen los mecanismos precisos que explican esta especificidad neta de la acción anestésica local en las fibras que transportan impulsos dolorosos. *La rapidez diferencial del bloqueo que muestran las fibras que median sensaciones distintas es de importancia práctica considerable en el uso de anestésicos locales.*

EFECTO DEL pH. Los anestésicos locales tienden a ser poco solubles como aminas no protonadas. Por tal razón, por lo regular se les expende en la forma de sales hidrosolubles, por lo común clorhidratos. En la medida en que estos anestésicos son bases débiles (cifras típicas de pK_a de 8 a 9), sus sales (clorhidratos) son levemente ácidas, propiedad que intensifica la estabilidad de los ésteres anestésicos locales y las catecolaminas que se les agrega como vasoconstrictores. En circunstancias comunes de administración el pH de una solución anestésica local entra rápidamente en equilibrio con la de los líquidos extracelulares.

PROLONGACIÓN DE ACCIÓN POR USO DE VASOCONSTRICTORES. La duración de acción de un anestésico local es proporcional al tiempo en que está en contacto con el nervio. En consecuencia, cualquier maniobra que conserve al fármaco en contacto con ese tronco prolonga la duración de la anestesia. En la práctica clínica suele agregarse a este tipo de fármacos un vasoconstrictor, que suele ser la epinefrina. Tal sustancia, al aminorar la rapidez de absorción, localiza el anestésico en el sitio buscado y acorta su toxicidad sistémica al permitir que sea metabolizado con un ritmo que equivale al de su absorción en la circulación. Sin embargo, hay que destacar que la epinefrina también dilata los lechos vasculares de músculos de fibra estriada por medio de acciones en los receptores adrenérgicos β_2 y, en consecuencia, puede agravar los efectos tóxicos sistémicos de los anestésicos depositados en el tejido muscular.

Cuadro 20-1

Susceptibilidad de las fibras nerviosas a los anestésicos locales.

TIPO	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	DIÁMETRO (μm)	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (m/seg)	FUNCIÓN	SENSIBILIDAD CLÍNICA AL BLOQUEO
Mielínicas					
Fibras A	Aferente a los músculos y eferente de ellos y las articulaciones	6 a 22	10 a 85	Motora y propiocepción	+ ++
A α A β					
A γ	Eferente a husos musculares	3 a 6	15 a 35	Tono muscular	++
A δ	Raíces sensitivas y nervios periféricos aferentes	1 a 4	5 a 25	Dolor, temperatura y tacto	+++
Fibras B	Simpáticas preganglionares	<3	3 a 15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora y pilomotora	++++
Amielínicas					
Fibra C Simpáticas	Simpáticas posganglionares	0.3 a 1.3	0.7 a 1.3	Vasomotoras, visceromotoras, sudomotoras y pilomotoras	++++
Raíces dorsales	Raíces sensitivas y nervios aferentes periféricos	0.4 a 1.2	0.1 a 2	Dolor, temperatura y tacto	++++

Fuente: Adaptada con autorización de Barash P.G. et al., eds., Clinical Anesthesia 6a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 533.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES. Los anestésicos locales interfieren en la función de todos los órganos en que se produzca la conducción o la transmisión de impulsos. Por esa razón, surgen efectos importantes en el sistema nervioso central, los ganglios autonómicos, la unión neuromuscular y todas las formas de músculo.

El riesgo de que surjan las reacciones adversas comentadas es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en la circulación. En términos generales, en el caso de los fármacos de este tipo que tengan centros quirales, el enantiómero *S* es menos tóxico que el enantiómero *R*.

SNC. Una vez absorbidos los anestésicos locales, pueden ocasionar estimulación del SNC y causar inquietud y temblor que pueden culminar en convulsiones clónicas. Después de la estimulación central surge depresión y el sujeto muere más bien por insuficiencia respiratoria. Las benzodiacepinas o los barbitúricos de acción rápida administrados por vía endovenosa son los fármacos más indicados para evitar y frenar las convulsiones (capítulo 17). La lidocaína puede producir disforia o euforia y contracciones musculares. Aún más, ésta y la procaína puede ocasionar inconsciencia antecedida sólo por síntomas de sedación.

Aparato cardiovascular. Después de la absorción general los anestésicos locales actúan en el aparato cardiovascular más bien en el miocardio, órgano en el cual disminuyen la excitabilidad eléctrica, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción. Además, muchos de ellos originan dilatación arteriolar. Los efectos cardiovasculares adversos por lo común surgen sólo después de que se producen grandes concentraciones sistémicas y con ellas aparecen manifestaciones en el SNC; en contadas ocasiones, dosis menores de algunos anestésicos causan colapso cardiovascular y muerte. La taquicardia y las fibrilaciones ventriculares son consecuencias relativamente inusuales de anestésicos locales, salvo la bupivacaína. Los efectos adversos en dicho aparato pueden ser producto de la administración intravascular inadvertida, en particular si el líquido contiene epinefrina.

Músculo liso. Los anestésicos locales deprimen las contracciones del intestino. También relajan el músculo liso vascular y bronquios, aunque concentraciones pequeñas inicialmente pueden producir contracción. La anestesia raquídea

y epidural y la instilación de anestésicos locales en la cavidad peritoneal origina parálisis del sistema nervioso simpático y puede causar un tono mayor de los músculos del tubo digestivo. Los anestésicos de este tipo rara vez deprimen las contracciones uterinas durante la anestesia local en el parto.

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar. Los anestésicos locales también afectan la transmisión de la unión neuromuscular. La procaína, por ejemplo, bloquea la respuesta del músculo estriado a la acetilcolina (ACh) en concentraciones en que los músculos responden normalmente a la estimulación eléctrica directa. Se observan efectos similares en los ganglios autonómicos. Los efectos mencionados provienen del bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos por concentraciones grandes de los fármacos de esta categoría.

HIPERSENSIBILIDAD A ANESTÉSICOS LOCALES. Pocas personas son hipersensibles a los anestésicos locales. La propia reacción puede manifestarse en forma de dermatitis alérgica o un ataque asmático típico. La hipersensibilidad al parecer surge con mayor frecuencia con los anestésicos locales del tipo éster y se amplía a menudo a compuestos químicamente similares. Los preparados anestésicos locales que contienen un vasoconstrictor también pueden desencadenar respuestas alérgicas, por el sulfito que se agrega como antioxidante para el efecto vasoconstrictor catecolamínico.

METABOLISMO DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES. El "destino" metabólico de los anestésicos locales asume enorme importancia práctica, porque sus efectos tóxicos dependen en gran medida del equilibrio entre sus tasas de absorción y de eliminación. La velocidad de absorción de muchos anestésicos puede disminuir de forma considerable por la incorporación de un agente vasoconstrictor en la solución en que está. Sin embargo, la eliminación varía enormemente y es un factor importante para conocer la inocuidad de un fármaco particular. Los efectos tóxicos dependen de la concentración del fármaco libre, razón por la cual la unión de los anestésicos con las proteínas del suero y los tejidos disminuye la cantidad del fármaco libre en la circulación general y como consecuencia, se reduce su toxicidad.

Algunos de los anestésicos locales de uso común (como la tetracaína) son ésteres inactivados, de forma predominante por una esterasa plasmática. El hígado también participa en la hidrólisis de estos compuestos. El líquido cefalorraquídeo contiene mínima o nula esterasa, y por ello la anestesia producida por la inyección intratecal de un anestésico persiste hasta que se absorbe en la circulación todo el producto utilizado. Los anestésicos con enlace amídico, en términos generales, son degradados por las CYP del hígado, y las reacciones iniciales incluyen la *N*-desalquilación y la hidrólisis ulterior. En el caso de la prilocaína, la etapa inicial es hidrolítica, en la que se forman metabolitos de α-toluidina que originan metahemoglobinemia. El uso extenso de anestésicos con enlace amídico en individuos con hepatopatía grave obliga a seguir medidas cautas. Los anestésicos locales con enlace amídico se unen extensamente (55 a 95%) a las proteínas plasmáticas, en particular la glucoproteína α_1-ácida. Muchos factores incrementan (como el cáncer, cirugías, traumatismos, infarto del miocardio, tabaquismo y uremia) o aminoran (anticonceptivos orales) la concentración de dicha glucoproteína y con ello cambian la cantidad del anestésico que llega al hígado para ser metabolizado, y en consecuencia, influye en los efectos tóxicos a nivel general. También hay cambios propios del envejecimiento en la unión de los anestésicos locales a proteínas. El recién nacido muestra deficiencia relativa de proteínas plasmáticas que se unen a los anestésicos locales y por ello es más susceptible de presentar efectos tóxicos. La captación por los pulmones también interviene de manera importante en la distribución de los anestésicos con enlace amídico en el cuerpo. La disminución del gasto cardiaco lentifica la llegada de los compuestos amídicos al hígado y con ello reduce su metabolismo y prolonga sus semividas plasmáticas.

COCAÍNA

La cocaína, éster del ácido benzoico y la metilecgonina, aparece abundantemente en las hojas de la coca.

ACCIONES Y PRESENTACIONES FARMACOLÓGICAS. Las acciones buscadas clínicamente de la cocaína incluyen el bloqueo de impulsos nerviosos como consecuencia de su propiedad anestésica y de vasoconstriccción local, esta última, secundaria a la inhibición de la captación local de norepinefrina. La gran toxicidad de este fármaco depende de la menor captación de catecolaminas en los sistemas nervioso central y periféricos. Sus propiedades eufóricas provienen más bien de la inhibición de la captación de catecolaminas, en particular DA en SNC. La cocaína se usa fundamentalmente para anestesia tópica de las vías respiratorias superiores, en que se logra anestesia gracias a la combinación de sus propiedades vasoconstrictora y anestésica local y también constricción de la mucosa. El clorhidrato de cocaína se distribuye en la forma de solución al 1, 4 o 10% para aplicación local. Por su potencial adictivo la cocaína está incluida dentro de las sustancias controladas en la lista II de la *U.S Drug Enforcement Agency*.

LIDOCAÍNA

La lidocaína una aminoetilamida, es el anestésico amídico prototípico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y PRESENTACIONES. La lidocaína produce anestesia más extensa y duradera, intensa y rápida que una concentración igual de procaína. Se le puede usar como alternativa de anestésicos locales de tipo éster en sujetos sensibles. Se absorbe en forma rápida después de administración parenteral, y de las vías respiratorias

y tubo digestivo. Es eficaz cuando se utiliza sin fármaco vasoconstrictor alguno, pero la epinefrina aminora la velocidad de absorción, de tal forma que disminuyen sus efectos tóxicos y se prolonga la acción. Además de preparados inyectables sus presentaciones incluyen las tópicas, oftálmicas, para mucosas y transdérmicas.

Se utiliza un parche transdérmico de lidocaína, para aliviar el dolor de la neuralgia posherpética. También se distribuye un parche oral para aplicación en zonas accesibles de las membranas mucosas de la cavidad bucal antes de técnicas odontológicas superficiales. La combinación de lidocaína (2.5%) y prilocaína (2.5%) en un vendaje oclusivo (Emla, y otros nombres) se utiliza como anestésico antes de punción venosa, obtención de injertos de piel, e infiltración de anestésicos en genitales. La lidocaína en combinación con la tetracaína es una presentación que genera una "dilatación de poros cutáneos" para analgesia tópica antes de técnicas dermatológicas superficiales, inyecciones de llenado y tratamientos con láser. La combinación de los dos fármacos mencionados se distribuye en una presentación que genera calor al ser expuesta al aire, y también se usa antes de penetración de venas y métodos dermatológicos superficiales como la extirpación, la electrosecación y "biopsia por rasurado" de lesiones de la piel. Con el calentamiento leve se busca incrementar la temperatura cutánea incluso 5 °C para intensificar la captación del anestésico local por la piel. La lidocaína es desalquilada en el hígado por CYP y metabolizada hasta la forma de monoetilglicina y xilidida, metabolitos que conservan la actividad anestésica local.

TOXICIDAD. Los efectos secundarios de la lidocaína que aparecen conforme aumentan sus dosis comprenden somnolencia, tinnitus, disgeusia, mareos y calambres (contracciones musculares). Al incrementar las dosis aparecen convulsiones, coma, depresión y paro respiratorio. La depresión cardiovascular clínicamente importante suele aparecer con niveles séricos de lidocaína que ocasionan notables efectos en el SNC. Algunos de los efectos adversos pueden provenir de los metabolitos xilidida de monoetilglicina, y xilidida de glicina.

USOS CLÍNICOS. La lidocaína es útil en casi todas sus aplicaciones en que se necesita un anestésico de duración intermedia. También se usa como antiarrítmico (capítulo 29).

BUPIVACAÍNA

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y PRESENTACIONES. La bupivacaína es un anestésico amídico de uso amplio. Es un fármaco potente capaz de ocasionar anestesia duradera. Su duración de acción larga, además de su tendencia de producir más bien bloqueo sensitivo que motor, la han vuelto muy aceptada para la anestesia duradera durante la primera fase del parto o en el periodo posoperatorio. En el caso de catéteres a permanencia y de venoclisis continua, se puede usar la bupivacaína para obtener varios días de analgesia eficaz.

TOXICIDAD. La bupivacaína es más cardiotóxica que dosis equieficaces de lidocaína. El cuadro clínico se manifiesta por arritmias ventriculares intensas y depresión del miocardio después de administración intravascular inadvertida. La lidocaína y la bupivacaína bloquean rápidamente los conductos de Na^+ del corazón durante la sístole, pero la segunda se disocia con mayor lentitud que la primera durante la diástole, de tal forma que permanece bloqueada durante la telediástole una fracción significativa de los conductos de Na^+, con frecuencias fisiológicas de latidos del corazón. La toxicidad inducida por bupivacaína en el corazón es difícil de tratar y su intensidad se agrava por factores como acidosis, hipercarbia e hipoxemia coexistentes.

OTROS ANESTÉSICOS LOCALES SINTÉTICOS

ANESTÉSICOS ADECUADOS PARA INYECCIÓN

ARTICAÍNA. La articaína es un anestésico amídico aprobado en Estados Unidos para técnicas odontológicas y periodontales. Su inicio de acción es rápido (1 a 6 min) y su duración de acción se acerca a una hora.

CLOROPROCAÍNA. La cloroprocaína es un derivado clorado de la procaína. Su acción inicia con rapidez y dura poco tiempo, y tales características, además de su menor toxicidad aguda, provienen de su metabolismo rápido (semivida plasmática, en promedio 25 s). Se ha notificado una incidencia de dorsalgia muscular mayor de la anticipada después de anestesia epidural con 2-cloroprocaína que, según expertos, proviene de tetania de los músculos pararraquídeos y pudiera ser consecuencia de la unión de Ca^{2+} por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA; *ethylenediaminetetraacetic acid*) como conservador; la incidencia de dorsalgia al parecer depende del volumen de fármaco inyectado y de su uso para infiltración cutánea.

MEPIVACAÍNA. La mepivacaína es una amino amida de acción intermedia. Posee propiedades farmacológicas semejantes a las de la lidocaína. La mepivacaína es más tóxica para el recién nacido y por ello no se utiliza en anestesia obstétrica. No es tan eficaz como anestésico tópico.

PRILOCAÍNA. La prilocaína es una amino amida de acción intermedia. Su perfil farmacológico es semejante al de la lidocaína. Causa vasodilatación escasa, por lo que se le puede utilizar sin un vasoconstrictor, y su mayor volumen de distribución aminora los efectos tóxicos en SNC, razones por las que es idónea para bloqueos regionales intravenosos. El uso de la prilocaína se limita en gran medida a la odontología, porque puede ocasionar metahemoglobinemia;

dicho efecto es consecuencia del metabolismo del anillo aromático hasta la forma de *o*-toluidina. La aparición de la metahemoglobinemia depende de la dosis total administrada, y por lo regular surge después de usar 8 mg/kg.

ROPIVACAÍNA. La ropivacaína es una amino etilamida, un poco menos potente que la bupivacaína para producir anestesia. En investigaciones en seres humanos al parecer es idónea para anestesia epidural y regional, y su duración de acción es similar a la de la bupivacaína.

PROCAÍNA. La procaína es un amino éster. En la actualidad se circunscribe su uso a la anestesia por infiltración y en ocasiones para bloqueos diagnósticos de nervios; ello se debe a su poca potencia, inicio de acción lento y efectos breves. Se hidroliza en vivo hasta producir ácido para-aminobenzoico que inhibe la acción de las sulfonamidas. Por tal razón es mejor no administrar grandes dosis a individuos que las reciben.

TETRACAÍNA. La tetracaína es un amino éster de larga acción. Es significativamente más potente y su acción dura más que la de la procaína. La tetracaína puede presentar mayores efectos tóxicos a nivel general, porque se metaboliza con mayor lentitud que la de otros anestésicos de tipo éster de uso común. Se utiliza ampliamente en anestesia raquídea cuando se necesita un fármaco con larga duración. En general se ha incorporado en varios preparados anestésicos tópicos. Rara vez se utiliza en bloqueos de nervios periféricos, porque suelen ser necesarias dosis grandes, su acción comienza lentamente y conlleva potencial de ocasionar efectos tóxicos.

ANESTÉSICOS LOCALES UTILIZADOS PREFERENTEMENTE PARA ANESTESIAR MEMBRANAS MUCOSAS Y PIEL

Algunos anestésicos son demasiado irritantes o ineficaces como para aplicarse en los ojos. Sin embargo, son útiles como fármacos tópicos en la piel, las mucosas o en ambos sitios. Dichos preparados son eficaces para el alivio sintomático de prurito anal y genital, erupciones por zumaque y otras dermatosis agudas y crónicas. A veces se combinan con un glucocorticoide o antihistamínico y se encuentran disponibles en diversas presentaciones.

DIBUCAÍNA. La dibucaína es un derivado quinolínico. Sus efectos tóxicos hicieron que se retirara del mercado en Estados Unidos, como preparado inyectable. Aún tiene gran aceptación fuera de dicho país, como anestésico raquídeo. En la actualidad se distribuye en forma de pomada para uso cutáneo que se obtiene sin receta.

DICLONINA. El comienzo de acción del clorhidrato de diclonina es rápido y su duración es similar a la de la procaína. Se absorbe en la piel y las mucosas. Es un ingrediente activo de diversos productos que se obtienen sin receta, e incluyen trociscos para la garganta, parches para queilitis herpética y solución al 0.75% en solución.

PRAMOXINA. El clorhidrato de pramoxina es un anestésico superficial que no pertenece al grupo de los ésteres de benzoato. Su estructura clínica peculiar puede ser útil para llevar al mínimo el peligro de reacciones cruzadas en individuos alérgicos a otros anestésicos locales. Causa anestesia superficial satisfactoria y se tolera bastante bien en la piel y las mucosas.

ANESTÉSICOS DE BAJA SOLUBILIDAD

Algunos anestésicos locales son poco solubles en agua y en consecuencia se absorben con demasiada lentitud como para ocasionar efectos tóxicos. Se les aplica de manera directa a heridas y superficies ulceradas, en donde quedan localizados por largo tiempo y así generan una acción anestésica sostenida. El miembro más importante de esta serie es la **benzocaína**, la cual está incorporada en gran número de preparados locales. Puede causar metahemoglobinemia y, en consecuencia, se necesita cumplir con gran minuciosidad las recomendaciones posológicas.

ANESTÉSICOS LOCALES DE USO OFTAMOLÓGICO CASI EXCLUSIVAMENTE

Muchos de los anestésicos locales descritos en párrafos anteriores son demasiado irritantes para utilizar en oftalmología. Los dos compuestos usados más a menudo en esa especialidad son la **proparacaína** y la **tetracaína** (figura 20-1); además de que es menos irritante durante su administración, la proparacaína tiene la ventaja adicional de que es pequeña su semejanza antigénica con la de otros anestésicos de tipo benzoato. Por esa causa, en ocasiones se utiliza en personas sensibles a anestésicos amino ésteres. En oftalmología, se instilan los anestésicos locales a razón de una sola gota cada vez. Si la anestesia es incompleta se aplican gotas sucesivas hasta lograr una situación satisfactoria. La duración de la anestesia depende en gran medida de la vascularización de los tejidos; por esa razón dura más en la córnea normal y menos en la conjuntiva inflamada. La administración de los anestésicos tópicos por largo tiempo en el ojo se vincula con el retardo en la curación, depresiones y esfacelo del epitelio corneal, y predisposición del ojo a presentar lesiones inadvertidas; consúltese el capítulo 64.

USOS CLÍNICOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local denota la insensibilidad de una zona corporal, sin que el sujeto pierda el conocimiento ni haya deficiencia en el control central de funciones vitales. Posee dos ventajas importantes. En primer

lugar se evitan trastornos funcionales que acompañan a la anestesia general. En segundo lugar, se modifican de manera beneficiosa las respuestas neurofisiológicas al dolor y al estrés. Existe poca relación entre la cantidad de anestésico local inyectado y las concentraciones plasmáticas máximas en adulto; tales concentraciones varían notablemente con el área inyectada. De ese modo, las dosis máximas recomendadas sólo sirven como directrices generales.

ANESTESIA TÓPICA

La anestesia de las membranas mucosas de vías nasales, boca, faringe, árbol traqueobronquial, esófago y aparato genitourinario se puede obtener por aplicación directa de soluciones acuosas de sales de muchos anestésicos locales o por suspensión de anestésicos poco solubles. Se utilizan la tetracaína (2%), la lidocaína (2 a 10%) y cocaína (1 a 4%), esta última se utiliza sólo en las vías nasales, la nasofaringe, la boca, la faringe y el oído, sitios en que produce vasoconstricción y anestesia solamente.

La constricción de las membranas mucosas disminuye la hemorragia transoperatoria y mejora la visualización quirúrgica. Se alcanza vasoconstricción similar con otros anestésicos locales si se agrega una concentración pequeña de algún vasoconstrictor como la fenilefrina (0.005%). Las dosis totales *máximas* y seguras en anestesia tópica en un adulto sano de 70 kg de peso son 300 mg para la lidocaína; 150 mg para la cocaína y 50 mg para la tetracaína. El efecto máximo anestésico después de la aplicación tópica de la cocaína o la lidocaína se produce en término de 2 a 5 min (3 a 8 min con la tetracaína), y la anestesia dura 30 a 45 min (30 a 60 min con la tetracaína).

Los anestésicos locales se absorben rápidamente en la circulación después de su aplicación local en las mucosas o la piel denudada; por esa razón, los anestésicos tópicos conllevan siempre el peligro de reacciones tóxicas generalizadas.

El uso de mezclas eutéticas de los anestésicos locales lidocaína (2.5%)/prilocaína (2.5%) (Emla) y lidocaína (7%)/tetracaína (7%), llena el hueco entre la anestesia local y la que se usa por infiltración. La eficacia de cualesquiera de las combinaciones anteriores reside en el hecho de que la mezcla tiene un punto de fusión menor que la de uno u otro compuesto por separado, y así existen a temperatura ambiente en la forma de aceite que penetra la piel intacta. Estas cremas producen anestesia hasta una profundidad máxima de 5 mm y se aplican en forma de crema a la piel intacta bajo un apósito oclusivo, 30 a 60 min antes de cualquier procedimiento. Las mezclas en cuestión son eficaces en técnicas que se realizan en la piel y estructuras subcutáneas superficiales (como la punción venosa y la obtención de injertos de piel). Dichas mezclas no se utilizan en las membranas mucosas ni en la piel exfoliada, porque la absorción rápida en tales superficies puede ocasionar efectos tóxicos a nivel sistémico.

ANESTESIA POR INFILTRACIÓN

La anestesia de este tipo es la inyección de un anestésico local directamente en los tejidos, sin tomar en consideración el trayecto de los nervios cutáneos. La anestesia por infiltración puede ser tan superficial que abarque sólo la piel; también puede incluir estructuras más profundas como órganos intraabdominales, cuando éstos también son infiltrados.

La duración de la anestesia por infiltración prácticamente se duplica con la adición de epinefrina (5 µg/ml) a la solución inyectable. *A pesar de ello, las soluciones con epinefrina no se inyectan en tejidos regados por arterias terminales (como las de dedos de manos y pies, oídos, nariz y el pene). La vasoconstricción resultante puede ocasionar gangrena.* Los anestésicos locales utilizados más a menudo para infiltración son lidocaína (0.5 a 1%), procaína (0.5 a 1%) y bupivacaína (0.125 a 0.25%); cuando se usan sin epinefrina incluso se pueden emplear en adultos 4.5 mg de lidocaína/kg; 7 mg de procaína/kg o 2 mg de bupivacaína/kg. Cuando se agrega epinefrina las cantidades anteriores se pueden aumentar 33%. La ventaja de la anestesia por infiltración y otras técnicas regionales es que pueda obtener anestesia satisfactoria sin perturbar las funciones corporales normales. La desventaja principal de esta técnica es que se necesitan utilizar cantidades relativamente grandes del fármaco para anestesiar áreas relativamente pequeñas. La cantidad de anestésico necesario para insensibilizar una zona se puede disminuir de manera importante y prolongar en grado sumo la duración de la anestesia al bloquear de manera específica los nervios que se distribuyen en el área de interés.

BLOQUEO DE CAMPO

El bloqueo de campo se produce por la inyección subcutánea de una solución de anestésico local para así insensibilizar la región en sentido distal a la inyección. Por ejemplo, la infiltración subcutánea de la zona proximal de la superficie palmar del antebrazo, logra un área extensa de anestesia cutánea que comienza 2 a 3 cm en sentido distal al sentido de la inyección. Los fármacos, concentraciones y dosis recomendadas son las mismas que se usan en anestesia por infiltración. La ventaja del bloqueo de campo es que se puede usar una cantidad menor del fármaco para obtener una zona más grande de anestesia, que cuando se usa la técnica por infiltración. Obviamente, es esencial el conocimiento de los puntos de referencia neuroanatómicos importantes para llevar a feliz término el bloqueo de campo.

BLOQUEO NERVIOSO

La inyección de una solución de anestésico local en el interior de nervios periféricos o plexos nerviosos o junto a ellos, logra zonas mayores de anestesia que las técnicas descritas en párrafos anteriores. El bloqueo de nervios periféricos mixtos y plexos nerviosos por lo regular insensibiliza nervios somáticos motores y así se produce relajación de músculos estriados, esencial para algunas técnicas operatorias. Las áreas de bloqueo sensitivo y motor por lo común comienzan a varios centímetros en sentido distal al sitio de la inyección.

Los bloqueos del plexo braquial son en particular útiles para procedimientos en la extremidad superior y el hombro. Los bloqueos de nervios intercostales son eficaces para la insensibilidad y la relajación de la pared anterior del abdomen. El bloqueo del plexo cervical es adecuado para cirugía del cuello. Los bloqueos de nervios ciático y crural son útiles para operaciones en sentido distal a la rodilla. Otros bloqueos utilizados antes de métodos operatorios incluyen los de nervios individuales en el carpo y el tarso, los de nervios individuales como el mediano y el cubital en el codo, y bloqueos de pares craneales sensitivos.

Los factores determinantes del comienzo de la anestesia sensitiva después de la inyección cerca de un nervio son:

- Proximidad de la inyección al nervio.
- Concentración y volumen del fármaco.
- Grado de ionización del fármaco.
- Tiempo.

Nunca se inyecta de manera intencional el anestésico local al interior del nervio, porque sería muy doloroso y podría dañarlo. En vez de tal maniobra, se deposita el anestésico lo más cerca posible del tronco nervioso. De ese modo, el anestésico debe difundir al interior del nervio en donde actúa. La velocidad de difusión depende de la concentración del fármaco, su grado de ionización (los anestésicos ionizados se difunden con mayor lentitud), su carácter hidrófobo y las características físicas del tejido que rodea al nervio. Con las concentraciones mayores del anestésico local se obtiene un comienzo de acción más rápido del bloqueo periférico. Sin embargo, la utilidad de concentraciones altas es contrarrestada por sus efectos tóxicos generales y la toxicidad directa de soluciones anestésicas locales concentradas, en los nervios. Los anestésicos locales con cifras de pK_a menores tienden a comenzar con mayor rapidez su acción porque una cantidad mayor del fármaco no cambia con el pH neutro. Cabría esperar que el carácter hidrófobo mayor aceleraría el comienzo de la penetración más intensa en el tejido nervioso. Sin embargo, también aumentará la unión a los lípidos hísticos. La cantidad de tejido conjuntivo que hay que penetrar puede lentificar o incluso impedir la difusión adecuada del anestésico local en las fibras nerviosas.

La duración del bloqueo nervioso depende de las características físicas del anestésico utilizado y la presencia o ausencia de vasoconstrictores con él. Es útil considerar tres categorías:

- Fármacos con acción breve de (20 a 45 min) en nervios periféricos mixtos, como la procaína.
- Fármacos con duración de acción intermedia (60 a 120 min) como la lidocaína y la mepivacaína.
- Fármacos con duración de acción larga (400 a 450 min) como la bupivacaína, la ropivacaína y la tetracaína.

La duración de bloqueo de anestésicos de acción intermedia como la lidocaína se puede prolongar al agregarles epinefrina (5 μg/ml).

El tipo de fibras nerviosas que se bloquea cuando se inyecta un anestésico local junto a un nervio periférico mixto depende de las concentraciones del fármaco, el calibre de dichas fibras, la distancia internodal y la frecuencia y las características de la transmisión de impulsos nerviosos. Los factores anatómicos también tienen gran importancia. Los nervios en el manto exterior de un nervio mixto se bloquean en primer lugar; dichas fibras se distribuyen en estructuras anatómicas más proximales que las situadas cerca del "centro" del nervio mixto y suelen ser motoras. Si el volumen y la concentración de la solución anestésica que se depositan alrededor del nervio son adecuadas, al final el anestésico difundirá al interior de tal estructura en cantidades adecuadas para bloquearla, incluso las fibras situadas más al centro. Cantidades menores del fármaco bloquearán sólo nervios del "manto" y las fibras centrales más finas y sensibles. Además, dado que la eliminación de los anestésicos locales se produce más bien en el centro de un nervio mixto o un tronco nervioso en que están los vasos, la duración del bloqueo de las fibras centrales es más breve que las de fibras situadas en zonas más periféricas.

La selección del anestésico local y la cantidad y concentración por administrar dependen de los nervios y el tipo de fibras por bloquear, la duración necesaria de la anestesia y la talla y salud del enfermo. En el caso de bloqueo de 2 a 4 h, cabe usar la lidocaína (1 a 1.5%) en las dosis recomendadas en párrafos anteriores. Con la mepivacaína (incluso 7 mg/kg, de una solución al 1 a 2%) se obtiene anestesia que dura aproximadamente el mismo lapso que la de la lidocaína. La bupivacaína (2.3 mg/kg de una solución al 0.25 a 0.375%) se utiliza cuando se busca que la acción dure más tiempo. La cantidad del anestésico local por inyectar debe ajustarse al sitio anatómico de los nervios por bloquear, para disminuir los efectos secundarios.

ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA (BLOQUEO DE BIER)

La técnica en este caso depende del uso de los vasos para llevar la solución anestésica a los troncos nerviosos y sus terminaciones. En este procedimiento se vacía de sangre una extremidad con un vendaje elástico o de Esmarch y se infla un torniquete proximal a 100 a 150 mmHg por arriba de la presión sistólica. Se quita el vendaje y se inyecta el anestésico local en una vena ya canulada. De manera típica, en término de 5 a 10 min se logra la anestesia completa de la extremidad. El dolor por el torniquete y la posibilidad de lesión isquémica de nervios limita la inflación del torniquete a un lapso de 2 h o menos. Sin embargo, el torniquete debe estar inflado durante 15 a 30 min, como mínimo, para impedir que cantidades tóxicas del anestésico penetren en la circulación después de desinflado. La lidocaína, a razón de 40-50 ml (0.5 ml/kg en niños), de una solución al 0.5% sin epinefrina es el medicamento más indicado con esta técnica. En el caso de la anestesia regional intravenosa en el adulto, en que se usa una solución al 0.5% sin epinefrina, la dosis administrada no debe rebasar 4 mg/kg de peso. Algunos clínicos prefieren la prilocaína (0.5%) a la lidocaína, por su mayor índice terapéutico. El carácter atractivo en esta técnica es su sencillez. Sus desventajas principales son que se usan sólo para unas cuantas regiones anatómicas, pues la sensibilidad (dolor) reaparece de manera rápida después de desinflar el torniquete y la liberación prematura o la falla del torniquete produce niveles tóxicos del anestésico local (p. ej., 50 ml de lidocaína al 0.5% contienen 250 mg del anestésico). El anestésico más cardiotóxico, bupivacaína, no es recomendable para esta técnica. La anestesia regional intravenosa se utiliza más a menudo para operaciones del antebrazo y la mano, pero se puede adaptar al pie y zona distal de la pierna.

ANESTESIA RAQUÍDEA

La anestesia raquídea se obtiene con la inyección de un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio lumbar. Por diversas razones, que incluyen la capacidad de obtener anestesia en un segmento considerable del cuerpo con una dosis de anestésico local que originaría concentraciones plasmáticas insignificantes, la anestesia raquídea ha tenido gran aceptación. En casi todos los adultos, la médula espinal termina por arriba de la segunda vértebra lumbar; entre dicho punto y la terminación del saco tecal en el sacro, las raíces lumbares y sacras están dentro del LCR. Por esa causa, en la región mencionada existe un volumen relativamente grande de LCR dentro del cual se puede inyectar el fármaco y así disminuir la posibilidad de traumatismo directo de nervios.

Muchos de los efectos funcionales adversos de la anestesia raquídea son consecuencia del bloqueo simpático producido por el bloqueo local de las fibras simpáticas en las raíces nerviosas raquídeas, por el anestésico. Las consecuencias del bloqueo simpático varían de un paciente a otro en función de la edad, condicionamiento físico y estados patológicos. Como dato interesante, el bloqueo simpático durante la anestesia raquídea al parecer es mínimo en niños sanos. Los efectos más importantes de dicho bloqueo durante la raquianestesia se sitúan en el aparato cardiovascular. Salvo en los niveles más bajos del bloqueo espinal, aparecerá vasodilatación moderada; esta disminución del volumen sanguíneo circulante es tolerada sin problemas en los niveles pequeños de raquianestesia en sujetos jóvenes. Conforme asciende el nivel de bloqueo espinal, la frecuencia de deficiencia de la función cardiovascular se acelera si no se observa con cuidado y trata al paciente. El tratamiento de la hipotensión suele estar justificado cuando la presión arterial disminuye cerca de 30% de las cifras *en reposo*. Las medidas terapéuticas se orientan a conservar el riego y la oxigenación de cerebro y corazón. La causa usual de la hipotensión es la disminución del retorno venoso, posiblemente complicada por disminución de la frecuencia cardiaca, razón por la cual se prefieren los fármacos que tienen propiedades venoconstrictoras y cronotópicas predominantes. Por tal razón, el fármaco más indicado suele ser la efedrina en dosis intravenosa de 5 a 10 mg. Además, se administra en bolo o goteo continuo agonistas del receptor adrenérgico α_1 de acción directa como la fenilefrina.

FARMACOLOGÍA DE LA ANESTESIA RAQUÍDEA. En Estados Unidos, la lidocaína, la tetracaína y la bupivacaína son los productos más utilizados en la anestesia raquídea. La procaína a veces se utiliza en bloqueos diagnósticos cuando se busca que la acción dure poco. Las guías generales corresponden al uso de lidocaína para procedimientos breves, la bupivacaína para procedimientos intermedios o duraderos y tetracaína para procedimientos largos.

Los factores que contribuyen a la distribución de anestésicos locales en el LCR son los que gobiernan la altura del bloqueo. Los factores farmacológicos más importantes incluyen la cantidad y tal vez el volumen del medicamento inyectado y su baricidad. En el caso de un preparado particular de anestésico local, la administración de cantidades cada vez mayores culmina en un incremento bastante anticipable del nivel de bloqueo que se alcanza. Por ejemplo, la administración de 100 mg de lidocaína, 20 mg de bupivacaína y 2 mg de tetracaína suele originar un bloqueo sensitivo a nivel de T4. Los vasoconstrictores pueden prolongar la raquianestesia al disminuir el flujo sanguíneo de la médula espinal y con ello reducir la eliminación del anestésico local desde el LCR. La epinefrina y otros agonistas adrenérgicos α disminuyen la transmisión nociceptiva de la médula espinal, efecto que posiblemente abarque la activación de los receptores adrenérgicos α_{2A}. Tales acciones pueden contribuir a los efectos beneficiosos de la epinefrina, clonidina y dexmedetomidina cuando se agregan estos últimos al anestésico local raquídeo.

BARICIDAD DE FÁRMACOS Y POSICIÓN DEL PACIENTE. La baricidad del anestésico local inyectado es el factor que rige la dirección en que migra dentro del saco dural. Las soluciones hiperbáricas tienden a permanecer en zonas

declive del saco, en tanto que las hipobáricas tienden a migrar en la dirección contraria. Las soluciones isobáricas por lo regular permanecen junto al sitio en que se les inyectó, y se difunden lentamente en todas las direcciones. De importancia decisiva para obtener un bloqueo logrado durante algunos métodos operatorios, son las consideraciones de la posición del paciente durante la realización del bloqueo y una vez realizado, y la selección del anestésico local con la baricidad apropiada.

COMPLICACIONES DE LA ANESTESIA RAQUÍDEA. Los déficit neurológicos persistentes después de la anestesia raquídea son muy raros. Entre sus causas posibles están la introducción de sustancias extrañas en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma o traumatismo mecánico directo. Salvo el drenaje de un absceso o hematoma, el tratamiento por lo común es ineficaz. Las concentraciones grandes del anestésico local causan bloqueo irreversible. Una vez administradas las soluciones del anestésico local se diluyen con rapidez y a muy breve plazo alcanzan concentraciones no tóxicas. Es prudente no usar la anestesia raquídea en personas con enfermedades progresivas de la médula espinal. Sin embargo, este tipo de anestesia puede ser muy útil en personas con mielopatías crónicas fijas. Una secuela más común después de cualquier punción lumbar que incluya la anestesia intratecal es la cefalea postural con signos clásicos. La incidencia de dicho dolor de cabeza disminuye conforme la persona tiene edad cada vez mayor y aminora con el diámetro de la aguja. La cefalea después de la punción lumbar debe ser valorada para descartar complicaciones graves como la meningitis. El tratamiento por lo regular incluye reposo absoluto y analgésicos, y si no se tienen buenos resultados, se podrá realizar el llamado "parche epidural" con inyección de sangre autóloga.

VALORACIÓN INICIAL DE LA ANESTESIA RAQUÍDEA. La anestesia de este tipo es un método seguro y eficaz, en particular durante operaciones quirúrgicas en la mitad inferior del abdomen, extremidades inferiores del perineo. Las perturbaciones funcionales vinculadas con la raquianestesia baja a menudo tienen menor capacidad lesiva que las vinculadas con la anestesia general. Tal planteamiento no es válido en el caso de la raquianestesia alta. Las condiciones quirúrgicas igualmente satisfactorias y más seguras se pueden conocer al combinar el anestésico raquídeo con otro general "ligero" o por la administración de un anestésico general y un fármaco de bloqueo neuromuscular.

ANESTESIA EPIDURAL

La anestesia epidural se logra con la administración de un anestésico local inyectable, en el espacio epidural (espacio limitado por el ligamento amarillo en sentido posterior; el periostio raquídeo hacia los lados y la duramadre en sentido anterior). Su gran aceptación proviene de la elaboración de catéteres que pueden colocarse al interior del espacio epidural y permiten el goteo continuo o las administraciones continuas de bolos de anestésicos locales. El sitio primario de acción son las raíces de nervios raquídeos. Sin embargo, los anestésicos administrados por vía epidural pueden actuar en la médula espinal y nervios paravertebrales.

La selección de fármacos para utilizar en la anestesia epidural depende básicamente de la duración de la anestesia buscada. Sin embargo, cuando se coloca el catéter epidural se pueden administrar repetidas veces los fármacos de acción breve y así se logra mayor control de la duración del bloqueo. La bupivacaína, al 0.5 a 0.75% se usa cuando se desea que el bloqueo operatorio dure largo tiempo. A menudo se utilizan para lograr analgesia en la primera fase del parto, concentraciones de bupivacaína menores (0.25, 0.125 o 0.0625%), a menudo con 2 μg/ml, de fentanilo. La lidocaína al 2% se utiliza más a menudo para anestesia epidural como fármaco de acción intermedia. La adición de epinefrina prolonga la duración de acción, disminuye los efectos tóxicos generales y también es más fácil detectar la inyección intravascular inadvertida y modifica el efecto del bloqueo simpático durante la anestesia epidural. La concentración del anestésico local utilizado es el elemento que rige el tipo de fibras nerviosas bloqueadas. Las concentraciones máximas se utilizan cuando se necesitan bloqueo simpático, motor y sensitivo somático. Las concentraciones intermedias permiten obtener anestesia sensitiva somática sin miorrelajación. Las concentraciones pequeñas sólo bloquean fibras simpáticas preganglionares.

Una diferencia significativa entre la anestesia epidural y la raquídea es que la dosis de anestésico utilizado puede generar concentraciones altas en sangre después de absorción desde el espacio epidural. Las concentraciones máximas en sangre están en función de la dosis total del fármaco administrado y no de la concentración o el volumen de la solución después de inyección epidural. El riesgo de inyección intravascular inadvertida aumenta en la anestesia epidural, porque el espacio epidural contiene abundantes plexos venosos.

Otra diferencia importante entre la anestesia epidural y la intratecal es que no existe una zona de bloqueo simpático diferencial con la primera, es decir, el nivel de bloqueo de ese tipo se acerca al nivel del bloqueo sensitivo. Es de esperar que sean más intensas las respuestas cardiovasculares a la anestesia epidural; sin embargo, en la práctica la posible ventaja de la anestesia epidural es rebasada por las respuestas cardiovasculares a la concentración grande del anestésico en la sangre y se manifiestan durante la anestesia epidural; esto se advierte en mayor grado cuando se agrega epinefrina a la inyección epidural. La concentración resultante de epinefrina en sangre es suficiente para producir vasodilatación importante mediada por el receptor adrenérgico β_2. Como consecuencia, hay hipotensión arterial a pesar de que aumente el gasto cardiaco, por los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de la epinefrina (capítulo 12).

Las concentraciones altas de anestésicos locales en la sangre durante la anestesia epidural adquieren importancia especial cuando se utiliza esta técnica para aliviar el dolor durante la primera y segunda fases del parto. Los anestésicos locales cruzan la placenta, llegan a la circulación fetal y si están en gran concentración pueden causar depresión del recién nacido. Estos aspectos de preocupación han disminuido gracias a la tendencia de utilizar soluciones más diluidas de bupivacaína para la analgesia en la primera fase del parto.

ANALGESIA EPIDURAL E INTRATECAL CON OPIÁCEOS. Las dosis pequeñas de opioides inyectada por vía intratecal o epidural ocasionan analgesia segmentaria. La analgesia se circunscribe a nervios sensitivos que penetran en el asta dorsal de la médula espinal, muy cerca del sitio de la inyección.

Los receptores presinápticos de opioides inhiben la liberación de la sustancia P y otros neurotransmisores desde los aferentes primarios en tanto que los receptores postsinápticos de las mismas sustancias aminoran la actividad del asta dorsal en los fascículos espinotalámicos (capítulo 18). Dado que los opioides no afectan los nervios autonómicos, sensitivos y motores, tampoco los opioides raquídeos influyen en la tensión arterial, la función motora y la percepción sensitiva no nociceptiva. Los efectos adversos comprenden retención de orina, prurito, náuseas y vómito.

Los opioides administrados en la columna por sí mismos no generan anestesia satisfactoria para métodos operatorios, pero se usan durante técnicas quirúrgicas y para el alivio del dolor posoperatorio y el crónico. En pacientes escogidos, los opioides espinales o epidurales pueden producir analgesia excelente después de cirugía torácica, abdominal, pélvica o de extremidad inferior, sin los efectos propios de las dosis grandes de opioides de administración sistémica. En el dolor del cáncer, con dosis repetidas de opioides epidurales se logra analgesia que dura varios meses. Por desgracia, al igual que ocurre con los opioides sistémicos, surgirá tolerancia a los efectos analgésicos de los opioides epidurales.

Para una lista bibliográfica completa consúltese Goodman & Gilman's ***The Pharmacological Basis of Therapeutics***, 12a. edición o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com

21 capítulo Farmacoterapia de las epilepsias

Las convulsiones epilépticas suelen ocasionar pérdida transitoria del conocimiento y la persona queda en peligro de sufrir daño físico, situación que interfiere frecuentemente con la enseñanza y la actividad laboral. El tratamiento es sintomático: los fármacos existentes inhiben las convulsiones, pero no se cuenta con profilaxia ni cura eficaces. Los mecanismos de acción de los medicamentos anticonvulsivos pertenecen a tres categorías principales:

1. Productos que limitan la descarga sostenida y repetitiva de neuronas, efecto mediado al inducir el estado inactivado de los conductos de Na^+ activados por voltaje.
2. Productos que intensifican la inhibición sináptica mediada por el ácido gammaaminobutírico (GABA, γ-*aminobutyric acid*), efecto medicamentoso que puede acaecer por acción presináptica o postsináptica.
3. Productos que inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje, que generan las corrientes de Ca^{2+} de tipo T.

Los fármacos que son eficaces contra las formas más frecuentes de convulsiones epilépticas, que son las *convulsiones tonicoclónicas generalizadas parciales y secundarias*, al parecer actúan por uno u otro de los dos primeros mecanismos. Los fármacos eficaces contra las *crisis de ausencia* menos frecuentes actúan por el tercer mecanismo.

TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES EPILÉPTICAS

El término *convulsión* denota la alteración transitoria de la conducta por la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales. El término *epilepsia* denota un trastorno de la función encefálica que se caracteriza por la aparición periódica e impredecible de convulsiones. Se piensa que estas últimas surgen de la corteza cerebral y no de otras estructuras del SNC. Las convulsiones epilépticas se clasifican en *parciales*, que comienzan de manera focal en algún sitio de la corteza, y *generalizadas*, que abarcan ampliamente ambos hemisferios desde el comienzo. Las manifestaciones conductuales de una convulsión dependen de las funciones que normalmente desempeña el sitio cortical en el cual surge. Por ejemplo, la convulsión que abarca la corteza motora, ocasiona espasmos clónicos de la zona corporal controlada por dicha región de la corteza. Una convulsión parcial *simple* se caracteriza por conservación del conocimiento. La convulsión parcial *compleja* ocasiona pérdida del conocimiento. La mayor parte de las convulsiones parciales complejas nacen del lóbulo temporal. Entre los ejemplos de convulsiones generalizadas están las crisis de ausencia, las convulsiones mioclónicas y las tonicoclónicas. El tipo de convulsión epiléptica es un factor determinante en la selección de fármacos para el tratamiento. El cuadro 21-1 aporta información más detallada de la clasificación de las convulsiones y los fármacos disponibles hoy día.

Se han identificado más de 50 síndromes epilépticos, y dividido en epilepsias parciales o generalizadas. Las epilepsias parciales comprenden cerca de 60% de todas las epilepsias. Suelen provenir de una lesión en alguna zona de la corteza como un tumor, una malformación del desarrollo o daño por traumatismo o enfermedad cerebrovascular. Las epilepsias generalizadas comprenden, en promedio, cerca de 40% de todas las epilepsias y su origen por lo regular es genético. La epilepsia generalizada más común, la mioclónica juvenil, abarca cerca de 10% de todos los síndromes epilépticos. A semejanza de muchas de las epilepsias de comienzo generalizado, la forma mioclónica juvenil es un trastorno genético complejo que quizás depende de la herencia de muchos genes de susceptibilidad.

NATURALEZA Y MECANISMOS DE LAS CONVULSIONES Y FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS

EPILEPSIAS PARCIALES

Cabría esperar que la disminución de la actividad sináptica inhibidora o la intensificación de la de tipo excitador induzcan una convulsión, noción que es reforzada por los datos de estudios farmacológicos de las convulsiones. Los neurotransmisores que median la mayor parte de la transmisión sináptica en el

Cuadro 21-1

Clasificación de convulsiones epilépticas.

TIPO DE CONVULSIÓN	CARACTERÍSTICAS	ANTICONVULSIVOS CORRIENTES	ANTICONVULSIVOS DE FABRICACIÓN RECIENTE
Convulsiones parciales			
Parciales simples	Manifestaciones diversas que dependen de la región de la corteza cerebral activada por una crisis convulsiva (p. ej., si la corteza motora que representa al pulgar izquierdo es afectada, surgirán espasmos clónicos del pulgar mencionado; si la corteza somatosensitiva que representa el pulgar izquierdo es afectada, habrá parestesias de dicho dedo) que dura entre 20 y 60 s. *El signo fundamental es que no se pierde el conocimiento*.	Carbamazepina, difenilhidantoinato, valproato	Gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida, tiagabina, topiramato, zonisanida
Parcial compleja	Disminución de la conciencia que dura 30 s a 2 min, que a menudo se acompaña de movimientos involuntarios, como lamerse los labios o retorcimiento de las manos.		
Parcial con convulsión tonicoclónica generalizada en forma secundaria	La convulsión simple o parcial compleja evoluciona hasta asumir la forma de tonicoclónica con inconsciencia y contracciones sostenidas (tónicas) de músculos de todo el cuerpo, seguidas de periodos de dicha contracción, que alternan con lapsos de relajación (clínicas) que duran típicamente 1-2 min.	Carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoinato, primidona, valproato	
Convulsiones generalizadas			
Crisis de ausencia	Disminución de la conciencia de comienzo repentino que se acompaña de mirada fija e interrupción de actividades en marcha, que dura típicamente menos de 30 s.	Etosuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Convulsión mioclónica	Contracción breve en forma de choque (posiblemente un segundo) de músculos que puede circunscribirse a parte de una extremidad o ser generalizada.	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Convulsión tonicoclónica	Igual a lo descrito en el inciso de convulsiones tonicoclónicas generalizadas de modo secundario, excepto que no es antecedida por una convulsión parcial.	Carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoinato, primidona, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

encéfalo de mamíferos son aminoácidos, y los principales de tipo inhibidor y excitador son GABA y glutamato, respectivamente (capítulo 14). Los *antagonistas* del receptor $GABA_A$ o *agonistas* de diferentes subtipos de receptor de glutamato (NMDA [*N-methyl-D-aspartate*], AMP [*adenosine monophosphate*] o ácido caínico) desencadenan convulsiones en animales de experimentación *in vivo*. Por el contrario, los fármacos que intensifican la inhibición sináptica mediada por GABA o antagonistas del receptor de glutamato inhiben las convulsiones en diversos modelos.

Los análisis electrofisiológicos de neuronas individuales durante una convulsión parcial señalaron que tales células presentan despolarización y potenciales de acción activados, con frecuencias altas (figura 21-1). Los trazos característicos de la activación neuronal son peculiares de una convulsión y no son comunes durante la actividad fisiológica de las neuronas. Por esa causa, cabría esperar que la inhibición de dicho perfil de desencadenamiento de impulsos disminuya las convulsiones, con mínimos efectos indeseables. La inhibición de las descargas de alta frecuencia puede ser mediada al aminorar la capacidad de los conductos de Na^+ de recuperarse de la inactivación (figura 21-2). Para que se produzca un potencial de acción se necesita que los conductos de Na^+ en la membrana axónica de la neurona se abran, activados por la despolarización; después de abrirse los conductos espontáneamente se cierran, proceso denominado *inactivación*; ésta origina el periodo refractario durante el cual es imposible desencadenar otro potencial de acción. El desencadenamiento de impulsos a baja velocidad permite contar con tiempo suficiente para que se recuperen los conductos de Na^+ de la inactivación y esta última tiene escaso o nulo efecto en las descargas de baja frecuencia. Sin embargo, al disminuir el número y la frecuencia de recuperación de los conductos de Na^+ de la inactivación, frenaría la capacidad de la neurona de emitir descargas en altas frecuencias, efecto que quizá explique los efectos de la carbamazepina, la lamotrigina, el difenilhidantoinato, el topiramato, el ácido valproico y la zonisamida contra convulsiones parciales.

Intensificar la inhibición sináptica mediada por GABA reduciría la excitabilidad neuronal, lo que elevaría el umbral para que surjan convulsiones. Se piensa que algunos fármacos inhiben las convulsiones al regular la inhibición sináptica mediada por GABA, por una acción en sitios diferentes en la sinapsis. El principal receptor postsináptico de

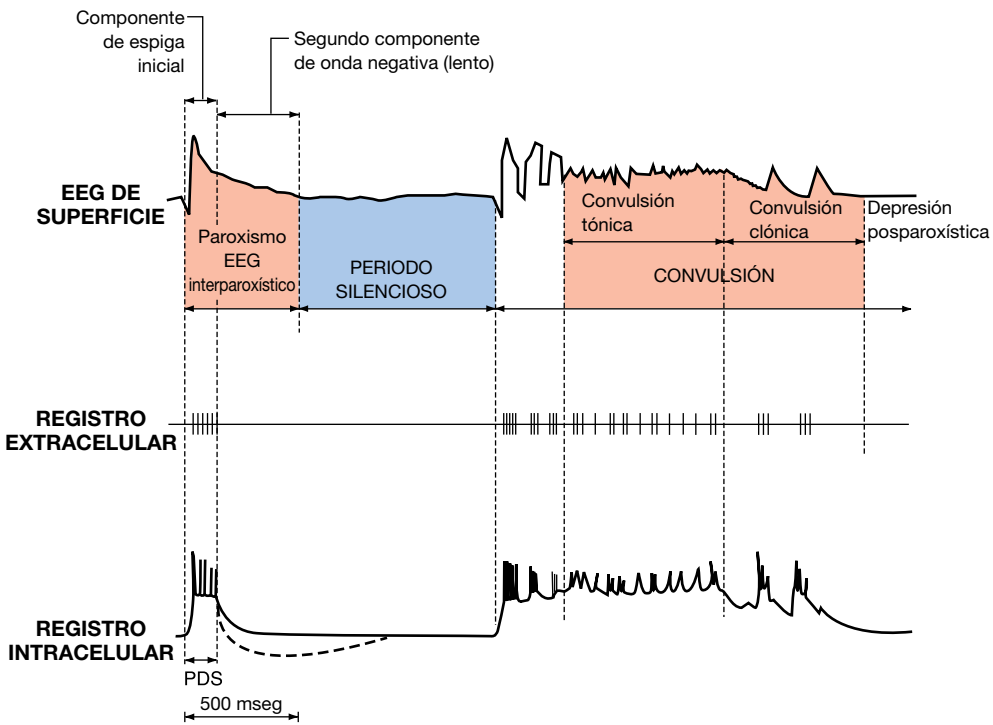


Figura 21-1 *Registros EEG de corteza, extracelulares e intracelulares de un foco convulsivo inducido por la aplicación local de un fármaco convulsivo a la corteza de mamífero.* El registro extracelular se realizó por medio de un filtro de paso alto. Obsérvese que las descargas de alta frecuencia de la neurona son evidentes en los registros extracelular e intracelular durante el desplazamiento de despolarización paroxístico (PDS). (Modificada con autorización de Ayala G.F., Dichter M., Gumnit R.J., *et al*. Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxisms. *Brain Res.* 1973;52:1-17. Copyright © Elsevier.)

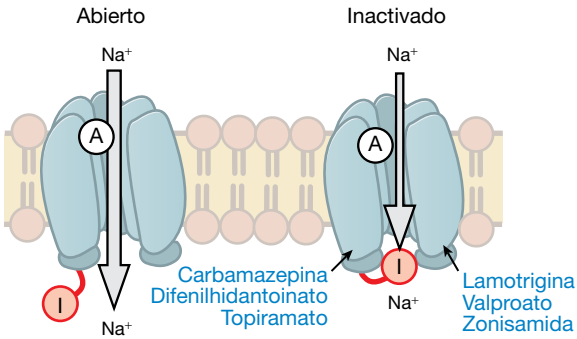


Figura 21-2 *Inactivación del conducto de Na^+ intensificada por el fármaco anticonvulsivo.* Algunos anticonvulsivos (en el *texto azul*) prolongan la inactivación de los conductos de Na^+ y con ello reducen la capacidad de las neuronas de activarse a altas frecuencias. Se destaca que el propio conducto inactivado al parecer queda abierto, pero está bloqueado por el acceso de inactivación **I. A,** acceso de activación.

GABA liberado en esta estructura recibe el nombre de receptor $GABA_A$ (capítulos 14 y 17) y la activación de dicho receptor inhibe a la célula postsináptica al incrementar la entrada de iones de Cl^- en la célula, lo cual tiende a hiperpolarizarla. Las concentraciones de benzodiacepinas y barbitúricos clínicamente importantes intensifican la inhibición mediada por el receptor $GABA_A$ gracias a acciones diversas en él (figura 21-3), y esta inhibición más intensa probablemente sea la explicación y la eficacia de tales compuestos contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas en humanos. Con concentraciones mayores como las que se usarían contra el estado epiléptico, los fármacos men-

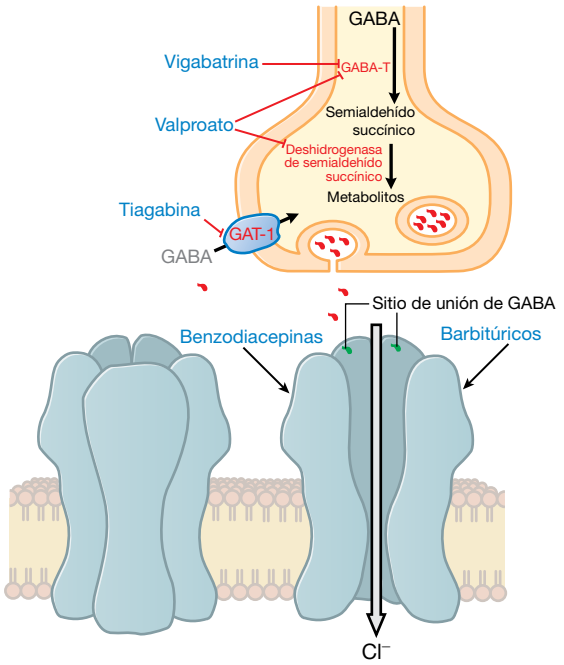


Figura 21-3 *Intensificación de la transmisión sináptica por GABA.* En presencia de GABA, el receptor $GABA_A$ (*estructura de la izquierda*) se abre y permite la entrada de Cl^- que a su vez intensifica la polarización de la membrana. Algunos anticonvulsivos (*tipografía más grande azul en el texto*) actúan al disminuir el metabolismo de GABA. Otros actúan en el receptor $GABA_A$ e incrementan la penetración de Cl^- en respuesta a GABA. Como se destacó en el texto, la gabapentina actúa a nivel presináptico para inducir la liberación de GABA; su molécula efectora está en fase de investigación. , molécula de GABA; GABA-T, GABA transaminasa; GAT-1, transportador de GABA.

cionados también inhibirían la descarga de potenciales de acción, de alta frecuencia. Se piensa que un segundo mecanismo de intensificación de la inhibición sináptica mediada por GABA es el que explica la inhibición anticonvulsiva de la tiagabina, fármaco que inhibe el transportador de GABA, GAT-1, y reduce la captación de GABA por la neurona y la glía.

EPILEPSIA DE COMIENZO: CRISIS DE AUSENCIA

A diferencia de las convulsiones parciales que surgen de regiones localizadas en la corteza cerebral, las convulsiones de comienzo generalizado aparecen por la descarga recíproca de impulsos del tálamo y la corteza cerebral. Entre las formas diversas de dichas convulsiones se han estudiado con mayor amplitud las crisis de ausencia. La característica peculiar EEG de tales crisis es la descarga generalizada de espiga y onda con una frecuencia de 3 por segundo (3 Hz). Las espigas o picos EEG aparecen con la descarga de potenciales de acción, y la onda lenta siguiente con la inhibición duradera. Tales ritmos de baja frecuencia reverberantes son factibles gracias a una combinación de factores que comprenden conexiones sinápticas excitadoras recíprocas entre la neocorteza y el tálamo. Una propiedad intrínseca de las neuronas talámicas que interviene decisivamente en la generación de las descargas de espigas y ondas de 3 Hz es la corriente de Ca^{2+} de bajo umbral ("tipo T"). Las corrientes con tales características amplifican las oscilaciones de los potenciales de membrana talámicos, y una oscilación sería la descarga de espiga y onda de 3 Hz de la crisis de ausencia. Como dato importante, se piensa que el principal mecanismo por el cual actúan los fármacos contra las crisis de ausencia (etosuximida, ácido valproico) es la inhibición de los conductos de Ca^{2+} de tipo T (figura 21-4). Así, la inhibición de los conductos iónicos activados por voltaje es un mecanismo de acción frecuente en fármacos anticonvulsivos, con fármacos anticonvulsivos parciales que inhiben los conductos de Na^+ activados por voltaje y los que actúan contra las crisis de ausencia que inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje.

ASPECTOS GENÉTICOS DE LAS EPILEPSIAS. Las causas genéticas serían las únicas que explicarían las raras formas de epilepsia heredadas por un mecanismo dominante o recesivo autosómico. Las causas de ese tipo también son las que explicarían más bien las formas más comunes como la epilepsia mioclónica juvenil (JME, *juvenile myoclonic epilepsy*) o la epilepsia infantil con crisis de ausencia (CAE, *childhood absence epilepsy*), la mayoría de las cuales posiblemente se deben a la herencia de dos genes de susceptibilidad o más. Los factores genéticos determinantes también pueden contribuir en cierto grado al riesgo de epilepsias causadas por daño de la corteza cerebral. Muchos sujetos con epilepsia son neurológicamente normales, y por ello asume particular interés dilucidar cuáles son los genes mutantes que causarían la epilepsia de tipo familiar en personas por lo demás normales; lo anterior ha hecho que se identifiquen 25 genes diferentes que intervienen en síndromes peculiares de epilepsia idiopática que explican < 1% de todas las epilepsias de humanos. Prácticamente todos los genes mutantes codifican conductos iónicos activados por voltaje o ligandos. Se han identificado mutaciones en los conductos de Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-, en conductos activados por GABA y acetilcolina, y en fecha más reciente, conductos de liberación de Ca^{2+} intracelulares (RyR2) activados por calcio. Son complejas las correlaciones de genotipo/fenotipo de estos síndromes genéticos. Las consecuencias electrofisiológicas celulares de tales mutaciones son útiles para describir los mecanismos de las convulsiones y los fármacos contra ellas. Por ejemplo, la epilepsia generalizada con convulsiones de origen febril (GEFS$^+$; *generalized epilepsy with febrile seizures*) es causada por una mutación puntual en la subunidad β del conducto de Na^+ activado por voltaje (*SCNIB*). El fenotipo del conducto de Na^+ mutado al parecer incluye la inactivación defectuosa.

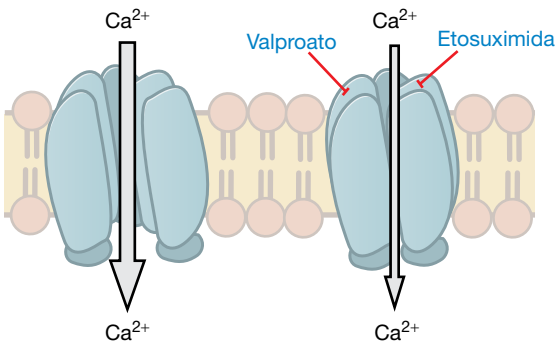


Figura 21-4 *Disminución de la corriente a través de los conductos de Ca^{2+} de tipo T inducida por fármacos anticonvulsivos.* Algunos de los fármacos de este tipo (en texto *azul*) disminuyen el flujo de Ca^{2+} a través de los conductos de Ca^{2+} de tipo T y ello aminora la corriente del marcapaso que origina el ritmo talámico en espigas y ondas, tal como se observa en crisis de ausencia generalizadas.

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS: CONSIDERACIONES GENERALES

El cuadro 21-2 presenta mecanismos de acción propuestos de los fármacos anticonvulsivos, clasificados de acuerdo con la posible molécula efectora y actividad. Es importante escoger el fármaco o combinación de fármacos adecuados para controlar en la mejor forma las convulsiones en un paciente individual, con un nivel aceptable de efectos adversos. Por norma general, se logra incluso en 50% de los pacientes el control completo de las convulsiones, en tanto que en 25% más se puede mejorar significativamente. El número de buenos resultados varía en función del tipo, la causa y otros factores de las convulsiones.

Cuadro 21-2

Mecanismos de acción propuestos para los anticonvulsivos.

MOLÉCULA EFECTORA Y ACTIVIDAD	FÁRMACO	CONSECUENCIAS DE ACCIÓN
Moduladores del conducto de Na^+ que: *Intensifican la inactivación rápida*	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TMP, VPA	• Bloquean la propagación del potencial de acción. • Estabilizan las membranas neuronales. • ↓ Liberación de neurotransmisor, descargas focales y propagación de la convulsión.
Intensifican la inactivación lenta	LCM	• ↑ Adaptación de la frecuencia de picos. • ↓ Andanadas AP, descargas focales y propagación de convulsiones. • Estabilizan la membrana neuronal.
Antagonistas del conducto de Ca^{2+}	ESM, VPA, LTG	• ↓ Liberación de neurotransmisor (tipos N-y-P). • ↓ Despolarización lenta (tipo T) y descarga de espigas-ondas.
Ligandos α2δ	GBP, PGB	• Modula la liberación de neurotransmisor.
Moduladores alostéricos del receptor $GABA_A$	BZD, PB, FBM, TPM, CBZ, OxCBZ	• ↑ Hiperpolarización de la membrana y umbral para convulsiones. • ↓ Descargas focales.
		BZD - atenúan las descargas de espiga y onda. PB, CBZ, OxCBZ - agravan las descargas de espiga/onda.
Inhibidores de la captación de GABA/ Inhibidores de GABA-transaminasas	TGB, VGB	• ↑ Niveles de GABA extrasinápticos e hiperpolarización de membrana. • ↓ Descargas focales. • Agravan las descargas de espiga/onda.
Antagonistas de receptor de NMDA	FBM	• ↓ La neurotransmisión excitadora lenta. • ↓ Neurotoxicidad por aminoácidos excitadores. • Retrasa la epileptogénesis.
Antagonistas del receptor de AMPA/cainato	PB, TPM	• ↓ Neurotransmisión excitadora rápida y descargas focales.
Intensificadores de la actividad del conducto HCN	LTG	• Amortigua los impulsos grandes de entrada hiperpolarizantes y despolarizantes. • Suprime el inicio del potencial de acción por estímulos dendríticos de entrada.
Ligando de proteína SV2A	LEV	• Se desconoce; puede disminuir la liberación del transmisor.
Inhibidores de la anhidrasa carbónica cerebral	ACZ, TPM, ZNS	• ↑ Corrientes mediadas por HCN. • ↓ Corrientes mediadas por NMDA. • ↑ Inhibición mediada por GABA.

ACZ, acetazolamida; BZD, benzodiacepinas; CBZ, carbamazepina; ESM, etosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OxCBZ, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; DGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; ZNA, zonisamida. Modificado con autorización de Leppik T.E., Kelly K.M., deToledo-Morrell L., et al. Basic research in epilepsy and aging. Epilepsy Res, 2006, 68 (Suppl 1); 21.
Copyright © Elsevier.

Los fármacos que se usan a menudo originan efectos adversos cuya intensidad va de perturbación mínima del SNC, hasta las ideas obsesivas e intentos de suicidio, y muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática. Para minimizar los efectos farmacológicos secundarios se prefiere el tratamiento con un solo medicamento. Si las convulsiones con el fármaco inicial en concentraciones plasmáticas adecuadas no se controlan, se prefiere sustituirlo por un segundo medicamento y no administrar simultáneamente otro fármaco. Sin embargo, a veces se necesita usar múltiples fármacos, en particular cuando en el mismo paciente coexisten dos tipos de convulsiones o más. La medición de las concentraciones del fármaco en plasma facilita la utilización de los fármacos anticonvulsivos. Sin embargo, los efectos clínicos de algunos no guardan una correlación adecuada con sus concentraciones en plasma. El régimen terapéutico definitivo debe escogerse después de valoración clínica de efectos y toxicidad. Muchos de los fármacos en cuestión interactúan notablemente con otros por inducción o inhibición de CYP y UGT del hígado, responsables del metabolismo de fármacos (cuadro 21-3).

HIDANTOÍNAS

DIFENILHIDANTOINATO

El difenilhidantoinato es eficaz contra todos los tipos de convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no contra las crisis de ausencia.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS. El difenilhidantoinato ejerce su actividad anticonvulsiva sin ocasionar depresión general del SNC. En dosis tóxicas produce a veces signos excitadores y en niveles letales un tipo de rigidez de descerebración. El fármaco limita la descarga repetitiva de potenciales de acción provocados por la despolarización sostenida, efecto mediado por lentificación de la rapidez de recuperación de los conductos de Na^+ activados por voltaje, de la inactivación, acción que depende del voltaje (el efecto es mayor si se despolariza la membrana) y del

Cuadro 21-3

Interacciones de anticonvulsivos con enzimas microsómicas hepáticas.

	INDUCE		INHIBE		METABOLIZADO POR	
FÁRMACO	CYP	UGT	CYP	UGT	CYP	UGT
Carbamazepina	2C9/3A	Sí			1A2/2C8 2C9/3A4	No
Etosuximida	No	No	No	No	?	?
Gabapentina	No	No	No	No	No	No
Lacosamida	No	No	No	No	2C19	?
Lamotrigina	No	Sí	No	No	No	Sí
Levetiracetam	No	No	No	No	No	No
Oxcarbazepina	3A4/5	Sí	2C19	Débil	No	Sí
Fenobarbital	2C/3A	Sí	Sí	No	2C9/19	No
Difenilhidantoinato	2C/3A	Sí	Sí	No	2C9/19	No
Pregabalina	No	No	No	No	No	No
Primidona	2C/3A	Sí	Sí	No	2C9/19	No
Rufinamida	3A4	2C9/19	No	?	No	Sí
Tiagabina	No	No	No	No	3A4	No
Topiramato	No	No	2C19	No		
Valproato	No	No	2C9	Sí	2C9/19	Sí
Vigabatrina	No	No	No	No	No	No
Zonisamida	No	No	No	No	3A4	Sí

CYP, citocromo P450; UGT, difosfato de uridina-glucuronosiltransferasa

uso. En concentraciones terapéuticas, los efectos en los conductos de Na^+ son selectivos y no se detectan cambios de actividad espontánea ni respuestas a GABA o glutamato aplicados por técnicas iontoforéticas. En concentraciones cinco a 10 veces mayores se manifiestan múltiples efectos del difenilhidantoinato, que incluyen disminución de la actividad espontánea e intensificación de respuestas a GABA, fenómenos que podrían explicar algunos de los efectos farmacológicos secundarios que surgen con los niveles altos del fármaco.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. El difenilhidantoinato se distribuye en dos tipos de presentaciones orales, que difieren en su farmacocinética: de liberación rápida o de liberación extendida. Es posible administrar un solo intervalo de administración diario únicamente con las presentaciones de liberación prolongada, y dadas las diferencias en la disolución y otros factores que dependen de la presentación, el nivel plasmático del difenilhidantoinato puede modificarse cuando se cambia de una presentación a otra. Dosis similares se pueden lograr al considerar los "equivalentes de difenilhidantoinato", pero se necesita la medición periódica de los niveles séricos para asegurar la inocuidad terapéutica. El difenilhidantoinato se liga extensamente (cerca de 90%) a las proteínas séricas, en particular la albúmina. Proporciones mayores del fármaco libre se observan en el neonato, en individuos con hipoalbuminemia y en enfermos urémicos. Algunos fármacos establecen competencia con el difenilhidantoinato por sitios de unión en proteínas plasmáticas, e incrementan la cantidad del fármaco libre. El valproato establece competencia por sitios de unión a proteínas e inhibe el metabolismo del difenilhidantoinato, con lo cual aumentan en forma extraordinaria y sostenida las cantidades del fármaco libre. La medición del difenilhidantoinato libre y no el total es el elemento que permite la valoración directa de este posible problema en el tratamiento del enfermo.

La semivida plasmática del difenilhidantoinato (6 a 24 h con concentraciones plasmáticas < 10 μg/ml) aumenta conforme son mayores estas últimas; como resultado, la concentración plasmática del medicamento aumenta en forma desproporcionada con arreglo al incremento de las dosis, incluso con ajustes pequeños en caso de niveles cerca de los límites terapéuticos. La mayor parte del difenilhidantoinato (95%) es metabolizado por CYP2C9/10 del hígado y en menor magnitud por CYP2C19 (cuadro 21-3). Otros medicamentos metabolizados por las enzimas mencionadas inhiben el metabolismo del difenilhidantoinato y con ello aumentan sus concentraciones en plasma. Por el contrario, la rapidez de degradación de otros medicamentos que constituyen sustratos de tales enzimas es inhibida por el difenilhidantoinato; un fármaco de esta índole es la warfarina y la adición de difenilhidantoinato a un paciente que recibe el anticoagulante puede ocasionar cuadros hemorrágicos (capítulo 30). El difenilhidantoinato tiene la capacidad de inducir CYP (capítulo 6). La administración simultánea del difenilhidantoinato y fármacos metabolizados por CYP puede hacer que aumente la degradación de tales medicamentos. Por ejemplo, la administración de difenilhidantoinato intensifica el metabolismo de los anticonceptivos orales y a veces culmina en embarazos no planeados. El difenilhidantoinato también tiene potencial teratógeno. La carbamazepina, la oxcarbazepina, el fenobarbital y la primidona también inducen la actividad CYP3A4 y en consecuencia intensificarían la degradación de los anticonceptivos orales.

La poca hidrosolubilidad del difenilhidantoinato obstaculizaba su empleo intravenoso y obligó a que se elaborara el fosfodifenilhidantoinato, profármaco hidrosoluble. El *fosfodifenilhidantoinato* es transformado en difenilhidantoinato por las fosfatasas en el hígado y los eritrocitos, con una semivida de 8 a 15 min. El fármaco se liga extensamente (95 a 99%) a proteínas plasmáticas del humano, en particular, la albúmina. Es útil en adultos con convulsiones parciales o generalizadas cuando está indicada la administración intravenosa o intramuscular.

TOXICIDAD. Los efectos farmacológicos secundarios del difenilhidantoinato dependen de la vía de administración, la duración de la exposición y la dosis. Cuando el fosfodifenilhidantoinato, profármaco hidrosoluble, se administra por vía intravenosa con rapidez excesiva en el tratamiento de emergencia del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardiacas con hipotensión o sin ella, depresión del SNC o las dos entidades juntas. Los efectos farmacológicos secundarios en el corazón aparecen más a menudo en ancianos y en individuos con una cardiopatía diagnosticada, que en pacientes jóvenes y sanos. Las complicaciones mencionadas se llevan al mínimo si se administra el fosfodifenilhidantoinato a razón de < 150 mg equivalentes de difenilhidantoinato sódico, por minuto. La sobredosificación aguda después de ingestión del fármaco origina principalmente signos atribuibles al cerebelo y al sistema vestibular; dosis altas se han vinculado con notable atrofia cerebelosa. Los efectos farmacológicos secundarios relacionados con el tratamiento prolongado también son cerebelosos/vestibulares relacionados con la dosis, pero también abarcan otros efectos en SNC, cambios conductuales, una mayor frecuencia de convulsiones, síntomas del tubo digestivo, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. El hirsutismo es otra reacción adversa molesta para mujeres jóvenes. Por lo común los fenómenos mencionados se pueden aplacar con ajustes de dosis. Los efectos adversos graves, como serían los que se manifiestan en la piel, médula ósea e hígado probablemente sean manifestaciones de una rara alergia medicamentosa y obligan a interrumpir el uso del fármaco. A veces se observa incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas.

La hiperplasia gingival se observa en cerca de 20% de todos los pacientes durante el tratamiento prolongado. El cuadro puede llevarse al mínimo con buena higiene bucal. Se ha observado inhibición de la liberación de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*). La hiperglucemia y la glucosuria al parecer dependen de la inhibición de la secreción de insulina. La osteomalacia, con hipocalcemia y mayor actividad de fosfatasa alcalina, se ha atribuido a alteraciones del metabolismo de vitamina D, y como consecuencia, inhibición de la absorción intestinal de Ca^{2+}. El difenilhidantoinato también incrementa el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de proteínas que dependen de ella, importantes para el metabolismo normal de calcio en los huesos. Las reacciones de hipersensi-

bilidad incluyen la erupción morbiliforme en 2 a 5% de los pacientes y en ocasiones reacciones cutáneas más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Entre las reacciones hematológicas están la neutropenia y la leucopenia. Se han publicado algunos casos de aplasia eritrocítica, agranulocitosis y trombocitopenia leve. La linfadenopatía que simula enfermedad de Hodgkin y el linfoma maligno, se acompaña de la disminución en la producción de inmunoglobulina A (IgA). La hipoprotrombinemia y la hemorragia se han observado en hijos recién nacidos de mujeres que recibieron difenilhidantoinato en su embarazo; el tratamiento o profilaxia eficaz se hace con vitamina K.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. La correlación adecuada por lo común se observa entre la concentración total de difenilhidantoinato en plasma y su efecto clínico. Por lo común, las convulsiones se controlan con concentraciones totales > 10 μg/ml: surgen reacciones adversas como el nistagmo con concentraciones totales cercanas a 20 μg/ml. Por lo regular se logra controlar las convulsiones con concentraciones de difenilhidantoinato libre de 0.75 a 1.25 μg/ml.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los medicamentos metabolizados por CYP2C9 o CYP2C10 incrementan la concentración plasmática de difenilhidantoinato al disminuir la rapidez de su metabolismo. La carbamazepina, que puede intensificar el metabolismo del difenilhidantoinato, hace que disminuya su concentración. Por el contrario, el difenilhidantoinato reduce la concentración de carbamazepina.

USOS TERAPÉUTICOS

Epilepsia. El difenilhidantoinato es uno de los fármacos anticonvulsivos más usados y es eficaz contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no contra las crisis de ausencia. Los preparados difieren significativamente en su biodisponibilidad y rapidez de absorción. En general, es necesario tratar siempre a los pacientes con el mismo fármaco de un solo fabricante. Sin embargo, si se necesita cambiar de un producto a otro, se tendrá el cuidado de escoger un equivalente terapéutico y habrá que vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar la pérdida del control de las convulsiones o el comienzo de nuevos efectos farmacológicos secundarios.

Otros usos. Las neuralgias del trigémino y otras similares a veces mejoran con el difenilhidantoinato, pero puede ser preferible la carbamazepina.

BARBITÚRICOS ANTICONVULSIVOS

Los aspectos farmacológicos de los barbitúricos como clase de fármaco se describen en el capítulo 17; este apartado se limita a exponer lo referente al fenobarbital.

FENOBARBITAL

El fenobarbital fue el fármaco anticonvulsivo orgánico más eficaz; su toxicidad es relativamente baja y es un producto económico.

MECANISMO DE ACCIÓN. El fenobarbital posiblemente inhibe las convulsiones al potenciar la inhibición sináptica por medio de su acción en el receptor $GABA_A$. En concentraciones terapéuticas, el fenobarbital incrementa la corriente mediada por el receptor $GABA_A$ al prolongar la duración de la absorción rápida de las corrientes mediadas por el receptor $GABA_A$ sin cambiar la frecuencia de la misma. En niveles que rebasan las concentraciones terapéuticas, el fenobarbital también limita la descarga repetitiva y sostenida de impulsos. En niveles que rebasan las concentraciones terapéuticas, el barbitúrico también limita la descarga repetitiva sostenida; lo anterior pudiera explicar algunos de los efectos anticonvulsivos de concentraciones de fenobarbital más altas que se alcanzan durante el tratamiento del estado epiléptico.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. La absorción del fenobarbital por vía oral es completa, pero un poco lenta; las concentraciones máximas en plasma se alcanzan varias horas después de una sola dosis por vía oral. El fármaco se une 40 a 60% a las proteínas plasmáticas y tisulares. Veinticinco por ciento de una dosis se elimina por excreción renal que depende del pH del fármaco original; el resto es inactivado por CYP hepático. El fenobarbital induce UGT y también subfamilias CYP2C y CYP3A, y con ello estimula la degradación de fármacos eliminados por tales mecanismos (los anticonceptivos orales son metabolizados por CYP3A4).

TOXICIDAD. La sedación, que es la reacción adversa más frecuente del fenobarbital, se manifiesta al comenzar el tratamiento, pero durante la administración por tiempo prolongado surge tolerancia. Con dosis excesivas aparecen nistagmo y ataxia. El fenobarbital origina irritabilidad e hiperactividad en niños, y agitación y confusión en los ancianos. En 1 a 2% de los pacientes aparece una erupción escarlatiniforme o morbiliforme, tal vez con otras manifestaciones de alergia medicamentosa. La dermatitis exfoliativa es rara. En hijos recién nacidos de mujeres que recibieron fenobarbital durante la gestación se ha observado hipoprotrombinemia con hemorragia, y para el tratamiento o la profilaxia en estos casos es eficaz la vitamina K. Al igual que se observa con el difenilhidantoinato, durante el tratamiento prolongado del fenobarbital se detecta anemia megaloblástica que reacciona al ácido fólico, y osteomalacia que mejora con grandes dosis de vitamina D. En el capítulo 17 se exponen otras reacciones adversas del fenobarbital.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. Durante el tratamiento prolongado, la concentración plasmática del fenobarbital es de 10 μg/ml en promedio, con dosis diarias de 1 mg/kg de peso en adultos y 5 a 7 μg/ml por 1 mg/kg en niños. Para controlar las convulsiones se recomienda que haya concentraciones plasmáticas de 10 a 35 μg/ml. Con concentraciones < 30 μg/ml durante el tratamiento por tiempo prolongado no aparecen signos como sedación, nistagmo ni ataxia, pero pueden surgir reacciones adversas durante varios días con concentraciones menores cuando se comienza el tratamiento, o siempre que se aumente la dosis. Las concentraciones > 60 μg/ml pueden acompañarse de intoxicación extraordinaria en la persona no tolerante. La concentración plasmática de fenobarbital debe aumentarse por arriba de 30 a 40 μg/ml sólo si el incremento es tolerado de manera adecuada y si contribuye significativamente para controlar las convulsiones.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las interacciones entre el fenobarbital y otros medicamentos suelen incluir la inducción de CYP hepático por parte del fenobarbital (cuadro 21-3). La interacción entre el difenilhidantoinato y el fenobarbital es variable. Las concentraciones del fenobarbital en plasma pueden aumentar incluso 40% durante la administración simultánea del ácido valproico.

USOS TERAPÉUTICOS. El fenobarbital es un fármaco eficaz contra las convulsiones tonicoclónicas y parciales generalizadas. Su eficacia, baja toxicidad y costo lo vuelven un fármaco importante para los tipos mencionados de epilepsia. Sin embargo, ha disminuido su uso como fármaco primario, a causa de efectos como la sedación y la tendencia a perturbar el comportamiento en niños.

IMINOESTILBENOS

CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es considerada un fármaco primario para tratar convulsiones parciales y tonicoclónicas.

MECANISMO DE ACCIÓN. A semejanza del difenilhidantoinato, la carbamazepina limita la descarga repetitiva de potenciales de acción provocada por la despolarización sostenida, al lentificar la rapidez de recuperación de los conductos de Na^+ activados por voltaje, de la inactivación. En niveles terapéuticos de la carbamazepina, sus efectos son selectivos en cuanto a que no ejerce influencia alguna en la actividad espontánea y en las respuestas a GABA o glutamato aplicado por técnica iontoforética. El metabolito de carbamazepina, 10,11-epoxicarbamazepina también limita la descarga repetitiva y sostenida en concentraciones terapéuticamente importantes, y ello sugiere que él podría contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. La farmacocinética de la carbamazepina es compleja. Recibe la influencia de su hidrosolubilidad limitada y de la capacidad del fármaco para incrementar su conversión a metabolitos activos, por CYP hepático (cuadro 21-3). La carbamazepina se absorbe lentamente y en forma irregular después de su administración por vía oral. Por lo común se observan concentraciones máximas en plasma 4 a 8 h después de ingerirla, pero puede prolongarse incluso 24 h, en particular después de administrar una dosis fuerte. El fármaco se distribuye rápidamente en todos los tejidos. Cerca de 75% de la carbamazepina se une a las proteínas plasmáticas y al parecer las concentraciones en LCR corresponden a la concentración del producto libre en el plasma. CYP3A4 hepático es el que realiza fundamentalmente la biotransformación de la carbamazepina en 10,11-epóxido; este metabolito tiene la misma actividad que el compuesto original; sus concentraciones en plasma y cerebro pueden llegar a 50% de las que se logran con la carbamazepina, en particular durante la administración conjunta del difenilhidantoinato o fenobarbital. El 10,11-epóxido es metabolizado todavía más hasta generar compuestos inactivos que se excretan por la orina. La carbamazepina induce la actividad de CYP y UGT.

TOXICIDAD. La intoxicación aguda con carbamazepina puede originar estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado, las reacciones adversas más frecuentes son somnolencia, vértigo, ataxia, diplopia y visión borrosa. La frecuencia de convulsiones puede aumentar, en particular con las sobredosis. Otras reacciones adversas comprenden náusea, vómito y toxicidad hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (reacciones cutáneas peligrosas, eosinofilia, linfadenopatía, esplenomegalia). Una complicación tardía de la administración de carbamazepina es la retención de agua, con disminución de la osmolalidad y la concentración de sodio en plasma, en particular en ancianos cardiópatas. Surge moderada tolerancia a los efectos neurotóxicos de la carbamazepina que pueden ser llevados al mínimo por incremento gradual de la dosis o ajuste de la dosis de sostén. Durante la administración de este fármaco se han señalado diversas anormalidades hepáticas o pancreáticas, muy a menudo el incremento transitorio de las transaminasas hepáticas en el plasma en 5 a 10% de los pacientes. En cerca de 10% de los enfermos, durante el comienzo del tratamiento aparece leucopenia leve y transitoria que suele mostrar resolución en los primeros cuatro meses del tratamiento ininterrumpido; también se ha observado trombocitopenia transitoria. Puede desarrollarse leucopenia persistente que obligue a interrumpir el uso del fármaco. En uno de cada 200 000 pacientes se identifica anemia aplásica. Los posibles efectos teratógenos se exponen en párrafos siguientes de este capítulo.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. No se conoce una relación sencilla entre la dosis de carbamazepina y las concentraciones del fármaco en plasma. Las concentraciones terapéuticas notificadas son de 6 a 12 μg/ml, aunque hay enorme variación. Con concentraciones > 9 μg/ml son frecuentes efectos farmacológicos secundarios identificables en el SNC.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El fenobarbital, el difenilhidantoinato y el valproato pueden intensificar el metabolismo de la carbamazepina al inducir la actividad de CYP3A4; la carbamazepina puede estimular la biotransformación del difenilhidantoinato. La administración simultánea de carbamazepina puede disminuir las concentraciones de valproato, lamotrigina, tiagabina y topiramato. La carbamazepina aminora la concentración plasmática y el efecto terapéutico del haloperidol. El metabolismo de la carbamazepina puede ser inhibido por propoxifeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina e isoniazida.

USOS TERAPÉUTICOS. La carbamazepina es útil en personas con convulsiones generalizadas tonicoclónicas, y parciales simples y complejas (cuadro 21-1). Si se le utiliza, habrá que medir en forma seriada y frecuente la función renal y hepática, y los parámetros hematológicos. La carbamazepina es el fármaco primario para tratar las neuralgias del trigémino y el glosofaríngeo; también es eficaz contra el dolor "de rayo" ("tabético") que acompaña a la consunción corporal. En cerca de 70% de los sujetos con neuralgia se logra alivio continuo. La aparición de las reacciones adversas obliga a interrumpir el uso del fármaco en 5 a 20% de los pacientes. La carbamazepina se utiliza también para tratar trastornos afectivos bipolares (capítulo 16).

OXCARBAZEPINA

La *oxcarbazepina* es un análogo ceto de la carbamazepina. Se trata de un profármaco que es transformado casi inmediatamente a su metabolito activo principal, un derivado 10-monohidroxi inactivado por conjugación por glucurónido y eliminado por excreción renal. Su mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina. La oxcarbazepina es un inductor enzimático menos potente que la carbamazepina. Al sustituir esta última por oxcarbazepina aumentan los niveles de difenilhidantoinato y ácido valproico, tal vez porque reduce la inducción de las enzimas hepáticas. La oxcarbazepina no induce la acción de enzimas hepáticas que participan en su autodegradación. A pesar de que la oxcarbazepina al parecer no reduce el efecto anticoagulante de la warfarina, induce la actividad de CYP3A y con ello reduce los niveles plasmáticos de los anticonceptivos esteroides orales. Se ha aprobado su uso como monoterapia o fármaco complementario contra convulsiones parciales en adultos, como monoterapia contra las convulsiones parciales en niños de cuatro a 16 años y como complemento en niños de dos años y mayores, con epilepsia.

SUCCINIMIDAS

ETOSUXIMIDA

La etosuximida es un fármaco primario para tratar las crisis de ausencia. Dicho fármaco aminora las corrientes de Ca^{2+} de bajo umbral (corrientes de tipo T) en las neuronas talámicas. En concentraciones terapéuticas inhibe las corrientes de tipo T, sin modificar la dependencia de voltaje de la inactivación a un estado de equilibrio, o la evolución cronológica de la recuperación de la inactivación. La etosuximida no inhibe la descarga repetitiva y sostenida ni intensifica la respuesta de GABA en concentraciones clínicamente importantes.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. La absorción de la etosuximida es completa, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente tres horas después de la dosis por vía oral. No se liga en grado significativo a las proteínas plasmáticas; durante su administración por tiempo prolongado su concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) es similar a la que se encuentra en plasma. Cerca de 25% del fármaco es excretado sin modificaciones por la orina; el resto es metabolizado por las enzimas hepáticas. La semivida plasmática es de 40 a 50 h en adultos y cerca de 30 h en niños.

TOXICIDAD. Los efectos adversos más comunes que dependen de la dosis son las molestias de tubo digestivo (náusea, vómito y anorexia) y los efectos en SNC (somnolencia, letargo, euforia, mareos, cefalea e hipo), a los cuales el paciente termina por mostrar tolerancia moderada. También se han señalado síntomas similares a los de Parkinson y fotofobia. Se han observado predominantemente en individuos con antecedentes de perturbaciones psiquiátricas, inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, incapacidad de concentración psíquica y otros efectos conductuales. También se han atribuido al medicamento urticaria y otras reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y también lupus eritematoso sistémico, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia aplásica.

USOS TERAPÉUTICOS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. La etosuximida es eficaz contra las crisis de ausencia, pero no contra las convulsiones tonicoclónicas. La dosis inicial diaria de 250 mg en niños (tres a seis años) y de 500 mg en niños de mayor edad y adultos se aumenta en incrementos de 250 mg a intervalos semanales hasta que quedan controladas de manera adecuada las convulsiones o surgen efectos farmacológicos secundarios. A veces se necesita dividir las dosis para evitar náusea o somnolencia que aparecen con el consumo una vez al día. La dosis usual de sostén es de 20 mg/kg al día. Se necesita mayor cautela si la dosis diaria rebasa los 1 500 mg en adultos

o los 750 a 1 000 mg en niños. La concentración plasmática de etosuximida es de 2 μg/ml en promedio al día, con dosis diarias de 1 mg/kg. Por lo regular se necesita una concentración plasmática de 40 a 100 μg/ml para el control satisfactorio de las crisis de ausencia.

ÁCIDO VALPROICO

El ácido valproico produce efectos en neuronas aisladas, similares a los del difenilhidantoinato y la etosuximida (cuadro 21-2). En concentraciones terapéuticamente importantes, el fármaco inhibe la descarga repetitiva y sostenida, por despolarización de neuronas corticales o medulares. La acción al parecer es mediada por la recuperación duradera de los conductos de Na^+ activados por voltaje después de inactivación. El valproato también produce disminuciones pequeñas en las corrientes de Ca^{2+} de tipo T; las acciones de limitar la descarga repetitiva y sostenida y aminorar las corrientes de tipo T pueden contribuir a la eficacia del ácido valproico contra convulsiones parciales y tonicoclónicas y crisis de ausencia, respectivamente. *In vitro*, el valproato estimula la síntesis de GABA e inhibe la degradación del mismo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. El ácido valproico se absorbe en forma rápida y completa después de administrado por vía oral. La concentración máxima en plasma se observa en cuestión de 1 a 4 h (persiste varias horas si el fármaco es administrado con alimentos o en la presentación de comprimidos con capa entérica). La magnitud de su unión a proteínas plasmáticas se acerca a 90%, pero la fracción unida disminuye conforme aumenta la concentración total de valproato en todos los límites terapéuticos. La mayor parte del valproato (95%) es eliminado por metabolismo en el hígado, más bien por acción de UGT y β-oxidación. Dos de los metabolitos del fármaco, el ácido 2-propil-2-pentenoico y el ácido 2-propil-4-pentenoico tienen casi la misma potencia como fármacos anticonvulsivos, que la molécula original. La semivida del valproato se acerca a 15 h pero se acorta en individuos que ingieren otros antiepilépticos.

TOXICIDAD. Los efectos farmacológicos secundarios más frecuentes incluyen síntomas transitorios del tubo digestivo, que incluyen anorexia, náusea y vómito en 16%, aproximadamente, de los pacientes. Entre los efectos del SNC están sedación, ataxia y temblor, que se observan pocas veces y suelen mejorar con la disminución de las dosis. En ocasiones se han detectado erupciones, alopecia y estimulación del apetito; con la administración del ácido valproico por tiempo prolongado en algunos pacientes se ha observado incremento ponderal. Incluso en 40% de los pacientes se observa incremento de las transaminasas hepáticas en el plasma. Una complicación rara es la hepatitis fulminante que suele ser mortal. Muestran predisposición especial a presentar daño hepático mortal los niños < 2 años de vida con otras entidades clínicas que reciben múltiples fármacos anticonvulsivos. También se ha vinculado frecuentemente la pancreatitis aguda y la hiperamonemia con el uso de ácido valproico. Dicho ácido también ocasiona a veces efectos teratógenos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El valproato inhibe el metabolismo de fármacos que son sustratos de CYP2C9, incluido el difenilhidantoinato y el fenobarbital. También inhibe UGT y con ello anula el metabolismo de la lamotrigina y el lorazepam. Una fracción grande del valproato se liga a albúmina y las altas concentraciones molares del fármaco hacen que desplace al difenilhidantoinato y otros medicamentos, de la albúmina.

USOS TERAPÉUTICOS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. El valproato es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro que es eficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia, y de convulsiones mioclónicas, parciales y tonicoclónicas. La dosis diaria inicial suele ser de 15 mg/kg que se aumenta a intervalos semanales 5 a 10 mg/kg/día hasta un máximo diario de 60 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas que se acompañan de efectos terapéuticos están entre 30 y 100 μg/ml, con una cifra límite o umbral de 30 a 50 μg/ml. Sin embargo, es muy poca la correlación entre la concentración plasmática y la eficacia del fármaco.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas se utilizan preferentemente como fármacos sedantes-ansiolíticos; su farmacología se describe en los capítulos 14 y 17. Un gran número de ellas tiene amplias propiedades anticonvulsivas, pero en Estados Unidos solamente se han aprobado al clonazepam y el clorazepato para el tratamiento a largo plazo de algunos cuadros convulsivos. El midazolam fue diseñado como un medicamento sin interés comercial para el tratamiento intermitente de crisis de mayor actividad convulsiva en enfermos epilépticos que no mostraban mejoría y que seguían regímenes estables con fármacos anticonvulsivos. El diazepam y el lorazepam tienen utilidad perfectamente probada en el tratamiento del estado epiléptico.

MECANISMO DE ACCIÓN. Las acciones anticonvulsivas de las benzodiacepinas son consecuencia en gran parte de su capacidad de intensificar la inhibición sináptica mediada por $GABA_A$. El receptor benzodiacepínico es parte integral del receptor $GABA_A$ (figura 14-6). Las benzodiacepinas actúan en subgrupos de receptores $GABA_A$ e incrementan la frecuencia, pero no la duración de la abertura de los conductos de Cl^- activados por GABA. El diazepam y muchas otras benzodiacepinas en concentraciones altas reducen la descarga de alta frecuencia y sostenida de neuronas,

fenómeno similar a los efectos de la difenilhidantoinato, la carbamazepina y el valproato. Tales concentraciones guardan equivalencia con las que se logran en individuos durante el tratamiento del estado epiléptico con diazepam, pero son mucho mayores que las que producen efectos anticonvulsivos o ansiolíticos en pacientes ambulatorios.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. Las benzodiacepinas se absorben adecuadamente después de administradas por vía oral. Sus concentraciones en plasma alcanzan el máximo en término de 1 a 4 h. Después de administración intravenosa, surgen rápidamente efectos a nivel central, pero desaparecen con gran celeridad conforme los fármacos se redistribuyen en otros tejidos. El diazepam tiene una semivida de redistribución cercana a una hora. La magnitud de la unión de benzodiacepinas a proteínas plasmáticas guarda relación con su liposolubilidad y varía de cerca de 99% en el caso de diazepam, a 85%, aproximadamente, con el clonazepam. El principal metabolito del diazepam, N-desmetil-diazepam, es un poco menos activo que el fármaco original y puede actuar como agonista parcial. La semivida del diazepam en el plasma se sitúa entre uno y dos días, en tanto que la del N-desmetil-diazepam se acerca a 60 h. El clonazepam se metaboliza hasta producir siete derivados amínicos inactivos. Menos de 1% del fármaco se recupera sin cambios en la orina. La semivida del clonazepam en plasma es cercana a 23 h. El lorazepam se metaboliza principalmente por conjugación con ácido glucurónico y su semivida en plasma es de 14 h, aproximadamente.

TOXICIDAD. Los principales efectos adversos de la administración del clonazepam por tiempo prolongado por vía oral incluyen somnolencia y letargo. Se les observa inicialmente en cerca de la mitad de los pacientes, pero suele desarrollarse tolerancia con la administración ininterrumpida. Son menos frecuentes la incoordinación muscular y la ataxia. Las manifestaciones por lo común pueden quedar en niveles tolerables si se reduce la dosis o se aumenta la frecuencia de administración, pero a veces obligan a interrumpir el uso del medicamento. Otros efectos farmacológicos secundarios comprenden hipotonía, disartria y mareos. Las perturbaciones conductuales, en particular en niños, pueden incluir agresión, hiperactividad, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Se han señalado casos de anorexia e hiperfagia. En los niños pueden surgir dificultades por la abundancia de secreciones salivales y bronquiales. A veces se exacerban las convulsiones y es posible desencadenar el estado epiléptico si se interrumpe de manera repentina el uso del medicamento. La depresión cardiovascular y respiratoria puede desarrollarse después de la administración intravenosa de diazepam, clonazepam o lorazepam, particularmente si se realizó después del uso de otros anticonvulsivos o depresores del sistema central.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO. La tolerancia altera la relación entre la concentración del fármaco y su efecto anticonvulsivo, razón por la cual tienen escasa utilidad las mediciones de las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas.

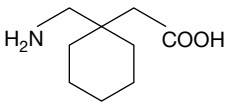
USOS TERAPÉUTICOS. El clonazepam es útil para el tratamiento de las crisis de ausencia y también de las convulsiones mioclónicas en niños. La tolerancia a sus efectos anticonvulsivos por lo común se gesta y surge después de uno a seis meses de la administración, lapso después del cual algunos pacientes no reaccionarán al clonazepam absolutamente. La dosis inicial del clonazepam de adultos no debe rebasar 1.5 mg al día, y en niños, 0.01 a 0.3 mg/kg al día. Los efectos adversos que dependen de la dosis disminuyen si cada día se administran dos o tres fracciones del total. La dosis se puede aumentar cada tres días en cantidades que van de 0.25 a 0.5 mg al día en niños y 0.5 a 1 mg al día en adultos. La dosis máxima recomendada es de 20 mg al día en adultos y 0.2 mg/kg al día en niños. El nebulizador intranasal de clorazepam está diseñado para uso no comercial en caso de recidiva de convulsiones repetitivas agudas.

El diazepam es un fármaco eficaz para tratar el estado epiléptico, pero su brevedad de acción es una desventaja y hace que se recurra al uso más frecuente de lorazepam. El clorazepato es eficaz en combinación con otros fármacos en el tratamiento de convulsiones parciales. La dosis inicial máxima del clorazepato es de 22.5 mg al día en tres fracciones para adultos y niños > 12 años, y 15 mg al día en dos fracciones en niños de 9 a 12 años. El clorazepato no es recomendable en niños < 9 años. En fecha reciente en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de clobazam para el tratamiento complementario de convulsiones propias del síndrome de Lennox-Gastaut en niños > 2 años de edad. La dosis inicial es de 5 mg en niños < 30 kg de peso corporal y la dosis máxima es de 20 mg. La dosis inicial para > 30 kg de peso corporal es de 10 mg y la máxima es de 40 mg.

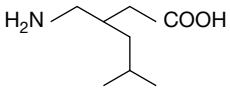
OTROS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS

GABAPENTINA Y PREGABALINA

La gabapentina y la pregabalina son fármacos anticonvulsivos compuestos de una molécula de GABA unida por enlaces covalentes a un anillo de ciclohexano lipófilo o isobutano, respectivamente. El primer fármaco fue diseñado para ser un agonista de GABA con actividad central con una gran liposolubilidad, para facilitar su transferencia a través de la barrera craneoencefálica.



GABAPENTINA



PREGABALINA

MECANISMOS DE ACCIÓN. La gabapentina inhibe la extensión tónica de la pata trasera en el modelo de convulsión por electrochoque y convulsiones clónicas inducidas por el pentilentetrazol. Su eficacia en las dos pruebas anteriores es análoga a la del ácido valproico, y es diferente de la del difenilhidantoinato y de la carbamazepina. A pesar de su diseño como agonista de GABA, la gabapentina y la pregabalina no remedan a GABA cuando se aplican a neuronas en el cultivo primario. Los dos compuestos se unen con gran afinidad a una proteína en las membranas corticales con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la subunidad $\alpha 2\delta$-1 del conducto de Ca^{2+}, pero se desconoce su mecanismo molecular de acción, lo cual brinda seguridad laboral a investigadores de esta área. Los dos compuestos tienen propiedades analgésicas y la eficacia de la pregabalina en este sentido se elimina en ratones que poseen la mutación de la proteína $\alpha 2\delta$-1.

FARMACOCINÉTICA. En los humanos la gabapentina y la pregabalina se absorben después de administración por vía oral, pero no se metabolizan. No se unen a las proteínas plasmáticas y se excretan sin modificaciones por la orina. Su semivida es de unas seis horas. No se han demostrado interacciones identificadas con otros fármacos anticonvulsivos.

USOS TERAPÉUTICOS Y TOXICIDAD. La gabapentina y la pregabalina son eficaces contra las convulsiones parciales, con generalización secundaria o sin ella cuando se usan además de otros anticonvulsivos. Se ha aprobado el uso de la pregabalina para tratar el dolor neuropático que surge en lesiones de la médula espinal. La gabapentina también se usa para tratar migraña, dolor crónico, trastorno bipolar y el síndrome de acatisia o de "piernas inquietas". Suele ser eficaz en dosis de 900 a 1 800 mg al día en tres dosis, aunque en algunos pacientes se necesitan 3 600 mg. El tratamiento suele comenzar con una dosis pequeña (300 mg/día) que se aumenta en fracciones de 300 mg/día hasta que se alcanza una dosis eficaz. La gabapentina es tolerada satisfactoriamente y entre sus reacciones adversas frecuentes están somnolencia leve o moderada, mareos, ataxia y fatiga que muestran resolución en término de dos semanas de haber comenzado su uso, durante el tratamiento ininterrumpido. La gabapentina y la pregabalina se incluyen dentro de la categoría C de fármacos durante el embarazo.

LAMOTRIGINA

La lamotrigina es un derivado feniltriacínico obtenido inicialmente como fármaco antifólico, pero su eficacia como producto anticonvulsivo no guarda relación con sus propiedades antifólicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN. La lamotrigina bloquea las descargas sostenidas repetitivas de neuronas de la médula de ratones y retrasa la recuperación desde la inactivación de los conductos de Na^+ obtenidos por bioingeniería, mecanismos similares a los del difenilhidantoinato y la carbamazepina. La lamotrigina es eficaz contra un conjunto más amplio de cuadros convulsivos que el difenilhidantoinato y la carbamazepina, lo cual sugiere que ella pudiera actuar además de regular la recuperación desde la inactivación de los conductos de Na^+. Los mecanismos que explican su gran amplitud de acciones pudieran comprender la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis.

FARMACOCINÉTICA. La lamotrigina se absorbe totalmente del tubo digestivo y es metabolizada más bien por glucuronidación. La semivida plasmática de una sola dosis es de 24 a 30 h. La administración de difenilhidantoinato, carbamazepina o fenobarbital aminora la semivida y las concentraciones plasmáticas de dicho fármaco. La adición de valproato hace que aumenten notablemente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina y ello se debe tal vez a la inhibición de la glucuronidación. La adición de lamotrigina al ácido valproico permite disminuir cerca de 25% las concentraciones de este último en cuestión de semanas. El uso simultáneo de lamotrigina y carbamazepina se acompaña de incrementos de la cantidad del 10,11-epóxido de carbamazepina y efectos farmacológicos clínicos.

USO TERAPÉUTICO. La lamotrigina es útil como monoterapia y como componente adicional contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas secundarias y parciales en adultos y con el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y adultos. Es importante administrar una dosis inicial de 50 mg de lamotrigina/día durante dos semanas a individuos que recibían de antemano un anticonvulsivo inductor de enzimas hepáticas (como la carbamazepina, el difenilhidantoinato, el fenobarbital o la primidona, pero no el valproato). La dosis se aumenta 50 mg dos veces al día durante dos semanas, para seguir con incrementos de 100 mg/día cada semana hasta llegar a la dosis de sostén de 300-500 mg/día divida en dos dosis. Las personas que reciben valproato además de un anticonvulsivo inductor de enzimas, deben recibir la dosis inicial de 25 mg cada 48 h durante dos semanas para seguir con un incremento de 25 mg/día durante dos semanas; en ese momento se puede aumentar la dosis 25 a 50 mg/día cada una a dos semanas hasta llegar a una dosis de sostén de 100 a 150 mg/día en dos dosis.

TOXICIDAD. Las reacciones adversas más comunes incluyen mareos, ataxia, visión borrosa o diplopía, náusea, vómito y erupción cuando se agregó la lamotrigina a otro anticonvulsivo. Se han comunicado unos cuantos casos de síndrome de Stevens-Johnson y coagulación intravascular diseminada. La incidencia de erupciones graves en niños (cerca de 0.8%) es mayor que la observada en la población de adultos (0.3%).

LEVETIRACETAM

El levetiracetam es un fármaco aprobado en Estados Unidos por la FDA como complemento del tratamiento de convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias, las de comienzo parcial o mioclónicas en

adultos y niños incluso de cuatro años. Se desconoce el mecanismo por el cual el fármaco ejerce tales efectos anticonvulsivos.

FARMACOCINÉTICA. El levetiracetam es absorbido en forma rápida y casi completa después de su ingestión pero no se une a proteínas plasmáticas. Se sabe que 95% del medicamento y su metabolito inactivo son excretados por la orina, 65% en su forma original; el principal metabolito es producto de hidrólisis del grupo acetamida. No se han identificado interacciones con otros anticonvulsivos, anticonceptivos orales ni anticoagulantes.

USO TERAPÉUTICO Y TOXICIDAD. En estudios clínicos se utilizó levetiracetam agregado a otros anticonvulsivos en adultos que tenían convulsiones parciales resistentes al tratamiento o convulsiones tonicoclónicas generalizadas y no controladas y fue mejor que el placebo. El fármaco también es eficaz como complemento terapéutico de convulsiones mioclónicas generalizadas resistentes al tratamiento. No se cuenta con suficientes pruebas de su uso como monoterapia contra la epilepsia parcial o la generalizada. Es un fármaco tolerado satisfactoriamente; entre sus reacciones adversas están somnolencia, astenia y mareo.

TIAGABINA

La tiagabina se utiliza contra las convulsiones parciales en adultos. Inhibe el transportador de GABA, GAT-1 y con ello reduce la captación de GABA en neuronas y neurogliocito, con lo cual prolonga el tiempo de permanencia de GABA en las sinapsis inhibidoras.

FARMACOCINÉTICA. La tiagabina se absorbe rápidamente después de administración por vía oral, unida extensamente a proteínas séricas o plasmáticas, y metabolizada más bien por acción de CYP3A hepático. Su semivida cercana a 8 h se acorta 2 a 3 h cuando se administra con fármacos inductores de enzimas hepáticas, como el fenobarbital, el difenilhidantoinato o la carbamazepina.

USO TERAPÉUTICO Y TOXICIDAD. La tiagabina es eficaz como agregado terapéutico en caso de convulsiones parciales resistentes al tratamiento, que muestran generalización secundaria o no la muestran. No se ha definido su eficacia como monoterapia contra la epilepsia parcial y generalizada resistente a tratamiento o recién diagnosticada. Entre sus reacciones adversas están mareos, somnolencia y temblor que va de leve a moderado y aparece muy poco después de comenzar el tratamiento. Los efectos intensificadores de la tiagabina en GABA liberado en la sinapsis facilitan las descargas de espiga y onda en modelos animales de crisis de ausencia. Los señalamientos de casos sugieren que la administración de tiagabina en personas con el antecedente de descargas de espiga y onda exacerba sus anormalidades EEG, y por tal razón puede estar contraindicada en individuos con crisis generalizadas de ausencia. Como aspecto paradójico, se ha vinculado a la tiagabina con la aparición de convulsiones en individuos sin epilepsia y por ello es mejor no utilizar el fármaco fuera de sus indicaciones oficiales.

TOPIRAMATO

El topiramato es un producto aprobado por la FDA en Estados Unidos como monoterapia inicial (en pacientes que tengan como mínimo 10 años de edad) o como complemento (en pacientes incluso de dos años de edad) en las convulsiones tonicoclónicas de comienzo parcial o primarias generalizadas, contra el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de dos años de vida y mayores, y en la profilaxia contra la migraña en adultos.

MECANISMOS DE ACCIÓN. El topiramato disminuye las corrientes de Na^+ activadas por voltaje en células granulosas del cerebelo y puede actuar en el estado inactivado de ese conducto similar a lo que ocurre con el difenilhidantoinato. Además, el fármaco activa una corriente de K^+ hiperpolarizante, estimula las corrientes del receptor $GABA_A$ postsináptico y limita la activación de los receptores de AMP-cainato (cuadro 14-1 y figuras 14-6, 14-7 y 14-8). El topiramato es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica.

FARMACOCINÉTICA. El topiramato se absorbe rápidamente después de administración por vía oral, es poca su unión a las proteínas plasmáticas (10 a 20%), y se excreta principalmente en su forma original en la orina. El resto es metabolizado por hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación sin un solo metabolito que comprenda > 5% de una dosis oral. Su semivida es de un día, aproximadamente. Disminuyen las concentraciones plasmáticas de estradiol si se usa junto con topiramato, lo cual sugiere la necesidad de aumentar las dosis de anticonceptivos orales si se administran junto con el fármaco en cuestión.

USO TERAPÉUTICO Y TOXICIDAD. El topiramato es equivalente al valproato y la carbamazepina en niños y adultos con epilepsia generalizada primaria y parcial recién diagnosticada. Es eficaz como monoterapia contra la epilepsia parcial resistente al tratamiento y las convulsiones tonicoclónicas generalizadas resistentes al tratamiento. Es un fármaco también eficaz como complemento (contra las crisis atónicas y convulsiones tonicoclónicas en individuos con síndromes de Lennox-Gastaut, y en la profilaxia de la migraña en adultos). Es un fármaco tolerado satisfactoriamente. Entre las reacciones adversas comunes están somnolencia, fatiga, pérdida de peso y nerviosismo. Puede

ser el origen de cálculos renales, lo cual muy probablemente se deba a la inhibición de la anhidrasa carbónica. El topiramato se ha vinculado con deficiencias cognitivas, y los pacientes se quejan a veces de un cambio en el sabor de bebidas carbonatadas.

ZONISAMIDA

La zonisamida es un derivado sulfonamídico que se emplea como complemento contra las convulsiones parciales en adultos. Inhibe las corrientes de Ca^{2+} de tipo T. Además, inhibe las descargas repetitivas y sostenidas de neuronas medulares, tal vez al prolongar el estado inactivado de los conductos de Na^{+} dependientes de voltaje, en una forma semejante a como se observa con las acciones del difenilhidantoinato y la carbamazepina.

FARMACOCINÉTICA. La zonisamida se absorbe casi por completo después de la administración por vía oral, su semivida es larga (cerca de 63 h) y se liga 40% o más a proteínas plasmáticas. En promedio, 85% de una dosis oral se excreta por la orina, principalmente en la forma de zonisamida original y no metabolizada, o en la forma de un glucurónido de un metabolito formado por CYP3A4. El fenobarbital, el difenilhidantoinato y la carbamazepina disminuyen la proporción de concentración plasmática/dosis de la zonisamida, en tanto que dicha proporción aumenta con el uso de lamotrigina. El fármaco ejerce poco efecto en las concentraciones plasmáticas de otros productos anticonvulsivos.

USO TERAPÉUTICO Y TOXICIDAD. En estudios clínicos, la adición de zonisamida a otros medicamentos en individuos con convulsiones parciales resistentes a tratamiento produjo resultados mejores que el placebo. No hay pruebas suficientes de su eficacia como monoterapia en la epilepsia resistente a tratamiento recién diagnosticada. Es un fármaco bien tolerado. Entre sus reacciones adversas comunes están somnolencia, ataxia, anorexia, nerviosismo y fatiga. Aproximadamente 1% de los pacientes terminan por mostrar cálculos renales, que pueden deberse a su capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica. La zonisamida origina acidosis metabólica que es más frecuente en personas jóvenes. Los individuos con cuadros predisponentes (como nefropatías, neumopatías graves, diarrea, operaciones, dieta cetógena) pueden estar expuestos a un riesgo mayor. Se recomienda medir las concentraciones de bicarbonato sérico antes de comenzar el tratamiento y después de esa fecha, en forma periódica.

LACOSAMIDA

La lacosamida ha sido aprobada en Estados Unidos como complemento en el tratamiento de convulsiones de comienzo parcial en personas de 17 años de edad y mayores.

La lacosamida intensifica la inactivación lenta de los conductos de Na^{+} regulados por voltaje y limita la descarga repetitiva sostenida, patrón de activación neuronal que es característico de convulsiones parciales. Dicho fármaco también se une a la proteína mediadora de la respuesta de colapsina 2 (crmp-2, *collapsin response mediator protein 2*), fosfoproteína que participa en la diferenciación neuronal y la proliferación axónica. Es posible que su mecanismo contra las convulsiones sea mediado por la intensificación de la inactivación lenta de los conductos de Na^{+}. Los estudios clínicos de adultos con convulsiones parciales resistentes a tratamiento mostraron que la adición de lacosamida a otros medicamentos generaba resultados mejores que el placebo.

RUFINAMIDA

La rufinamida es un derivado triazólico aprobado como complemento del tratamiento de convulsiones que son parte del síndrome de Lennox-Gastaut. Intensifica la inactivación lenta de los conductos de Na^{+} activados por voltaje y limita las descargas repetitivas sostenidas, un perfil de activación neuronal característico de las convulsiones parciales. No se ha dilucidado si constituye el mecanismo por el cual la rufinamida suprime las convulsiones.

VIGABATRINA

La vigabatrina se utiliza como complemento contra las convulsiones complejas parciales resistentes a tratamiento en adultos. Además, fue diseñado como un producto sin valor comercial para tratar los espasmos infantiles. Dada la pérdida progresiva y permanente de la visión bilateral, habrá que reservar la vigabatrina para individuos en los que han sido ineficaces otros tratamientos.

La vigabatrina es un análogo estructural de GABA que inhibe de modo irreversible la degradación de dicho ácido y con ello hace que aumenten las concentraciones de GABA en el cerebro. Los datos de un estudio de vigabatrina con asignación al azar que duró dos semanas contra espasmos infantiles en niños < 2 años de vida revelaron incrementos en los niños que reaccionaron, que dependían del tiempo y de la dosis, que se manifestó por ausencia de tales manifestaciones durante siete días consecutivos. El subgrupo de niños en quienes los espasmos infantiles fueron causados por esclerosis tuberosa mostró una respuesta particular a la vigabatrina.

EZOGABINA

La ezogabina es un éster etílico de carbamato y activador del conducto de K^+, aprobado en Estados Unidos por la FDA para tratar convulsiones de inicio parcial.

La ezogabina se administra por vía oral. La dosis inicial es de 100 mg tres veces al día, que se aumenta poco a poco hasta llegar a un máximo de 1 200 mg/día. El fármaco es metabolizado principalmente por glucuronidación y eliminado por excreción por riñones. Su semivida es de 8 a 11 h. Las reacciones adversas graves dependen de la dosis e incluyen dificultad para la micción, alucinaciones, ideas suicidas y prolongación de QT. Entre las reacciones adversas menos graves están somnolencia, mareos, fatiga, visión borrosa, temblor, deficiencia de la memoria, astenia, perturbaciones de la marcha y trastornos del equilibrio, así como habla balbuceante.

PERAMPANEL

El perampanel es un antagonista no competitivo selectivo del receptor de glutamato AMPA. Se ha aprobado su uso para tratar convulsiones de inicio parcial, con convulsiones generalizadas secundarias o sin ellas.

La dosis inicial recomendada es de 2 mg por vía oral una vez al día, y ajustados hasta llegar a un máximo de 4 a 12 mg una vez al día, a la hora de acostarse. Después de administrado por vía oral, el fármaco se absorbe rápidamente. La semivida se acerca a 105 h. Muestra 95% de unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Es metabolizado por oxidación seguida de glucuronidación. Entre las reacciones adversas están comportamiento agresivo, ideas suicidas, insomnio, vértigo, mareos, náusea, problemas con la marcha y coordinación muscular e incremento ponderal.

ACETAZOLAMIDA

La acetazolamida, el prototipo de inhibidores de anhidrasa carbónica (capítulo 25), a veces es eficaz contra las crisis de ausencia, pero su utilidad se reduce por el desarrollo rápido de tolerancia.

FELBAMATO

El felbamato es un dicarbamato. El vínculo entre el fármaco y el desarrollo de anemia aplásica culminó en la interrupción de su uso en casi todos los pacientes que lo recibían. La experiencia después de mercadeo indicó una relación entre la exposición al fármaco y la insuficiencia hepática.

PRINCIPIOS GENERALES Y SELECCIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

El diagnóstico precoz y el tratamiento de trastornos convulsivos con un solo fármaco apropiado constituyen la mejor estrategia para lograr largos periodos sin convulsiones, y que exista el menor riesgo de efectos farmacológicos secundarios. Se intentará identificar la causa de la epilepsia con la esperanza de descubrir una lesión corregible estructural o metabólica. Los fármacos más usados en tipos precisos de convulsiones se incluyen en el cuadro 21-1. La eficacia en combinación con los efectos adversos de un producto particular son los elementos que rigen si ese fármaco es óptimo para un paciente escogido.

En caso de no haber circunstancias extenuantes como el estado epiléptico, habrá que utilizar solamente un fármaco en el comienzo. El intervalo de administración inicial debe ser bajo y orientarse a concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico dentro de límites inferiores, que se acompañen de eficacia clínica. La dosis se aumenta y se mide cuantitativamente a intervalos apropiados, según se necesite, para controlar las convulsiones o para frenar los efectos farmacológicos secundarios. El cumplimiento de la monoterapia de un producto seleccionado de manera apropiada en las dosis máximas permite el control total de las convulsiones en cerca de la mitad de los pacientes. Si se confirma que el sujeto cumple las órdenes médicas pero persisten sus convulsiones, habrá que sustituir el fármaco por otro. Salvo que los efectos farmacológicos secundarios graves del medicamento obliguen a lo contrario, habrá que disminuir poco a poco la dosis para llevar al mínimo el riesgo de que reaparezcan las convulsiones. Los datos publicados sugieren que en sujetos que no habían sido tratados, 47% quedaron asintomáticos con el uso del primer fármaco y un 14% adicional lo lograron con un segundo o tercer fármaco. Si la administración de un segundo fármaco solo es inadecuada, están justificadas las combinaciones; la decisión de utilizarlas no debe hacerse a la ligera, porque muchos pacientes logran el control óptimo de sus convulsiones con *los mínimos efectos farmacológicos secundarios* cuando reciben un solo fármaco. Al seleccionar una combinación se pueden escoger dos fármacos que actúan por mecanismos diferentes (como uno que estimule la inactivación del conducto de Na^+ y otro que induzca la inhibición sináptica mediada por GABA) (cuadro 21-2). Hay que considerar los efectos farmacológicos secundarios de cada fármaco y las posibles interacciones farmacológicas.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como es característico, la administración de anticonvulsivos se continúa durante dos años, como mínimo. Hay que considerar la disminución progresiva de las dosis y la interrupción de su uso si el paciente no tiene convulsión alguna después de ese lapso. Los factores vinculados con el alto riesgo de repetición de las convulsiones después de interrumpir el tratamiento comprenden anormalidades EEG, lesiones estructurales identificadas, anomalías en la exploración neurológica y el antecedente de convulsiones frecuentes o convulsiones rebeldes clínicamente antes de su control. Por el contrario, entre los factores propios del bajo riesgo de que reaparezcan las convulsiones están la epilepsia idiopática, trazos EEG normales, comienzo del trastorno desde la niñez y convulsiones controladas fácilmente con un solo fármaco. De modo típico, 80% de las recidivas acaecerán en término de cuatro meses de haber interrumpido el tratamiento. El clínico y el paciente deben sopesar el riesgo de que se repitan las convulsiones y las posibles consecuencias nocivas que conlleva (p. ej., incapacidad para obtener licencia de conductor de vehículos), contra las implicaciones de continuar la farmacoterapia que comprende costo, efectos farmacológicos secundarios, consecuencias del diagnóstico de epilepsia y otros factores más. Es importante disminuir gradualmente las dosis de fármacos en un lapso de meses.

CONVULSIONES SIMPLES, PARCIALES COMPLEJAS Y TONICOCLÓNICAS GENERALIZADAS EN FORMA SECUNDARIA

Se han hecho comparaciones de la eficacia y la toxicidad de carbamazepina, fenobarbital y difenilhidantoinato para tratar *convulsiones tonicoclónicas* parciales y generalizadas de modo secundario; los fármacos más eficaces fueron la carbamazepina y el difenilhidantoinato.

CRISIS DE AUSENCIA

Se ha considerado que la etosuximida y el valproato tienen igual eficacia en el tratamiento de las crisis de ausencia. Se sabe que después de la administración de uno u otro fármacos, 50 a 75% de pacientes recién diagnosticados quedan asintomáticos, es decir, sin convulsiones. Si aparecen convulsiones tonicoclónicas o surgen durante el tratamiento, el fármaco de primera elección es el valproato. La lamotrigina también es eficaz en casos de crisis de ausencia recién diagnosticados, aunque en Estados Unidos no ha sido aprobada por la FDA para tal indicación.

CONVULSIONES MIOCLÓNICAS

El ácido valproico es el medicamento de elección contra convulsiones mioclónicas en el síndrome de epilepsia mioclónica juvenil, en la cual este tipo de convulsiones suelen coexistir con otras tonicoclónicas y crisis de ausencia. El levetiracetam también ha demostrado eficacia como complemento contra las convulsiones mioclónicas generalizadas y resistentes al tratamiento.

CONVULSIONES DURANTE CRISIS FEBRILES

Se sabe que 2 a 4% de los niños presentan una convulsión en caso de enfermedades febriles. En la misma línea, de 25 a 33% de tales niños tendrán en lo futuro otra convulsión durante una etapa febril. Solamente 2 a 3% de tal grupo de pacientes mostrarán epilepsia en años ulteriores. Algunos factores se vinculan con el riesgo mayor de que finalmente surja epilepsia: un cuadro neurológico preexistente o retraso del desarrollo, antecedente familiar de epilepsia, o una convulsión por fiebre, complicada (p. ej., la convulsión en la fiebre duró > 15 min, fue unilateral, o después hubo una segunda convulsión el mismo día). Si aparecen todos los factores de riesgo mencionados, la posibilidad de presentar epilepsia finalmente se acerca a 10%. Las incertidumbres en cuanto a la eficacia de métodos profilácticos para disminuir la epilepsia en combinación con los efectos farmacológicos secundarios sustanciales del fenobarbital como profiláctico son elementos en contra del uso por largo tiempo y con fines profilácticos en tales casos. En niños con riesgo alto de presentar convulsiones recidivantes durante la fiebre y epilepsia, la administración rectal de diazepam en el momento de la fiebre puede evitar que reaparezcan tales problemas y al mismo tiempo impedir los efectos farmacológicos secundarios de la administración por tiempo prolongado.

CONVULSIONES EN LACTANTES Y PREESCOLARES

Los espasmos infantiles con *hipsarritmias* son resistentes a los tratamientos anticonvulsivos usuales. A menudo se utilizan corticotropina o glucocorticoides. La vigabatrina (γ-vinil GABA) es eficaz en comparación con el placebo. La posibilidad de pérdida progresiva y permanente de la visión ha hecho que se incluya al fármaco mencionado dentro de la categoría especial de recomendaciones y que se distribuya dentro de un programa restrictivo. El fármaco es de "sin interés comercial" para el tratamiento de espasmos infantiles. El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de epilepsia, que suele comenzar en la niñez y que se caracteriza por deficiencias cognitivas y múltiples tipos de convulsiones que comprenden las tonicoclónicas, tónicas, atónicas, mioclónicas y crisis atípicas de ausencia. La lamotrigina es un complemento eficaz y bien tolerado de esta forma de epilepsia resistente a tratamiento. El felbamato también es eficaz contra convulsiones en este síndrome, pero su empleo ha sido obstaculizado por la aparición ocasional de anemia aplásica e insuficiencia hepática. El topiramato también ha demostrado su eficacia.

ESTADO EPILÉPTICO Y OTRAS SITUACIONES DE URGENCIA POR CONVULSIONES

El estado epiléptico constituye una situación de urgencia neurológica. La mortalidad en adultos se acerca a 20%. El objetivo del tratamiento incluye la terminación rápida de la actividad conductual y convulsiva eléctrica, por el riesgo de daño permanente del encéfalo. El tratamiento inmediato es esencial, con fármacos eficaces, en las dosis adecuadas, y prestar atención a la hipoventilación y la hipotensión. La hipoventilación puede ser consecuencia de dosis altas de los fármacos utilizados, pero pueden ser necesarias medidas de apoyo a la respiración temporalmente. Se administrarán únicamente por vía intravenosa los fármacos. Se cuenta con cuatro esquemas intravenosos: diazepam, seguido de difenilhidantoinato; lorazepam; fenobarbital y el difenilhidantoinato solo al parecer tienen eficacia similar, y los índices de buenos resultados varían de 44 a 65%. Se observó que el lorazepam sólo era significativamente mejor que el difenilhidantoinato solo. No se identificaron diferencias significativas en cuanto a recidivas o reacciones adversas.

TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO Y EMBARAZO

La eficacia de los anticonceptivos orales al parecer se reduce si se utilizan simultáneamente con anticonvulsivos; ello pudiera depender de la intensificación del metabolismo de los anticonceptivos, por los anticonvulsivos que inducen la actividad de CYP (cuadro 21-3). Los anticonvulsivos que inducen las enzimas CYP se han vinculado con la hipovitaminosis K en el neonato, que puede originar una coagulopatía y hemorragia intracerebral. Se ha recomendado como medida profiláctica la administración de 10 mg de vitamina K_1/día en el último mes de la gestación.

TERATOGENICIDAD. Los anticonvulsivos poseen capacidad teratógena. Las malformaciones comprenden defectos congénitos del corazón y del tubo neural, paladar y labio hendidos, y otros más. Los efectos teratógenos se han vinculado con el uso de difenilhidantoinato, carbamazepina, valproato, lamotrigina y fenobarbital. Un aspecto por considerar en la mujer epiléptica que desea embarazarse es un lapso de prueba sin antiepilépticos; otra alternativa es la monoterapia con atención cuidadosa a sus niveles. Es importante no usar varios fármacos y llegar a niveles tóxicos. En todas las mujeres en edad de procreación habrá que complementar con 0.4 mg de ácido fólico/día para reducir la posibilidad de defectos del tubo neural.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 22 Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central

Los trastornos neurodegenerativos se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones específicas del encéfalo. Los cuadros prototípicos incluyen enfermedad de Parkinson (PD; *Parkinson disease*) y la enfermedad de Huntington (HD; *Huntington disease*), en la que la desaparición de neuronas de estructuras de los ganglios basales ocasiona anormalidades en el control del movimiento; la enfermedad de Alzheimer (AD; *Alzheimer disease*) en que la pérdida de las neuronas de hipocampo y corteza ocasiona deficiencia de la memoria y de la capacidad cognitiva, y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS; *amyotrophic lateral sclerosis*) en que la debilidad muscular es consecuencia de la degeneración de las motoneuronas raquídeas, bulbares y corticales. Los tratamientos disponibles actualmente contra las enfermedades neurodegenerativas alivian los síntomas pero no modifican el proceso neurodegenerativo primario.

VULNERABILIDAD SELECTIVA Y ESTRATEGIAS NEUROPROTECTORAS

VULNERABILIDAD SELECTIVA. Una característica peculiar de las enfermedades neurodegenerativas es la extraordinaria especificidad del cuadro patológico para los tipos particulares de neuronas. Por ejemplo, en la PD se observa destrucción extensa de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, en tanto que quedan indemnes las de la corteza y de otras áreas encefálicas. A diferencia de ello, la lesión neuronal de la AD es más intensa en el hipocampo y la neocorteza, e incluso dentro de la corteza, la desaparición de neuronas no es uniforme sino que cambia impresionantemente en diferentes regiones funcionales. En la HD, el gen mutante que origina la enfermedad se expresa en todo el encéfalo y otros muchos órganos, aunque los cambios patológicos son más intensos en el neostriado. En la ALS hay pérdida de las motoneuronas raquídeas y las corticales que generan impulsos descendentes. La diversidad de tales perfiles de degeneración neuronal sugiere que el proceso de daño a estructuras nerviosas es consecuencia de la interacción de influencias genéticas y ambientales.

GENÉTICA Y ENTORNO. Cada uno de los principales trastornos degenerativos puede ser de origen familiar. La HD es exclusivamente familiar, se transmite por un mecanismo de herencia autosómico dominante y se ha definido el mecanismo molecular del defecto genético. A pesar de ello, los factores ambientales afectan en forma importante la edad de la presentación y la rapidez de evolución de los síntomas de HD. La PD, AD y ALS son más bien esporádicas sin un mecanismo claro de herencia. Sin embargo, para cada entidad mencionada existen formas genéticas perfectamente identificadas. Por ejemplo, se conocen mutaciones génicas dominantes (*α-sinucleína, LRRK2*) y recesivas (*parkina*, *DJ-1*, *PINK1*) que pueden originar PD. En el caso de la AD, las mutaciones de los genes que codifican la proteína precursora de amiloide (APP; *amyloid precursor protein*) y proteínas conocidas como presenilinas (que participan en los procesamientos de APP), culminan en las formas hereditarias de la enfermedad. Las mutaciones del gen que codifica la superóxido dismutasa de cobre-cinc (*SODI; superoxide dismutase*) representan, en promedio, 2% de los casos de ALS de la forma adulta. Se conocen también factores de riesgo genético que influyen en la probabilidad de que comience una enfermedad y modifican el fenotipo. Por ejemplo, el genotipo de apolipoproteína E (apoE) constituye un factor importante de riesgo de que surja AD. Existen tres isoformas diferentes de esta proteína. Todas las isoformas desempeñan su acción primaria con perfecta idoneidad en el metabolismo de lípidos, pero los individuos que son homocigotos para el alelo apoE4 ("4/4") tienen un riesgo mayor y permanente de AD, que los que son homocigotos para el alelo apoE2 ("2/2").

En el origen de los trastornos neurodegenerativos se ha propuesto la intervención de factores ambientales, como los agentes infecciosos, toxinas del entorno y lesiones encefálicas adquiridas. Se sugirió que la lesión encefálica traumática podría ser un elemento desencadenante de las enfermedades neurodegenerativas. Por lo menos una toxina, que es la *N*-metil-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), induce un cuadro muy similar a la PD. En fecha reciente algunos datos han vinculado la exposición a pesticidas con la PD. También se ha dicho que la exposición de soldados a sustancias neurotóxicas origina ALS (como parte del síndrome de la "Guerra del Golfo").

MECANISMOS CELULARES COMUNES DE NEURODEGENERACIÓN. A pesar de los fenotipos variados, los trastornos neurodegenerativos comparten algunas características comunes. Por ejemplo, en cada uno de

los trastornos neurodegenerativos mayores hay proteínas con plegamiento erróneo y también agregadas: alfa-sinucleína en la PD; amiloide-β (Aβ) y tau en la AD; huntingtina en la HD y SOD y TDP-43 en la ALS. La acumulación de proteínas con plegamiento erróneo puede ser consecuencia de mutaciones genéticas que originan anormalidades estructurales, o por eliminación celular deficiente.

El término *excitotoxicidad* describe el daño nervioso que es consecuencia de la presencia excesiva de glutamato en el cerebro. El glutamato es utilizado como neurotransmisor para mediar casi toda la transmisión sináptica excitadora en el encéfalo de mamíferos (cuadro 14-1). La presencia de glutamato en cantidades excesivas origina la muerte de la célula excitotóxica (figura 14-8). Los efectos lesivos de dicha sustancia son mediados por sus receptores, particularmente los del tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA; *N-methyl-D-aspartate*). La lesión de tipo excitotóxica contribuye a la muerte de la neurona, que acaece en cuadros agudos como la enfermedad cerebrovascular y el traumatismo craneoencefálico. No hay tanta certeza en la participación de la excitotoxicidad en cuatros neurodegenerativos crónicos; sin embargo, diferencias regionales y celulares en la susceptibilidad a presentar lesión excitotóxica, surgidas, por ejemplo, por diferencias en los tipos de receptores de glutamato, pueden contribuir a la vulnerabilidad selectiva. Lo anterior permitió la obtención de antagonistas de glutamato como productos neuroprotectores en tratamientos con dos agentes de ese tipo (memantina y riluzol, que describiremos adelante) que se utilizan en seres humanos.

El envejecimiento se acompaña de deficiencias progresivas en la capacidad de las neuronas de realizar el metabolismo oxidativo, con la producción de compuestos reactivos como el peróxido de hidrógeno y los radicales de oxígeno. Dichas especies reactivas pueden dañar el DNA, peroxidar los lípidos de la membrana y ocasionar la muerte neuronal. Lo anterior hizo que se intentara sintetizar fármacos que intensificaran el metabolismo celular (como la coenzima Q_{10}, un cofactor mitocondrial) y estrategias antioxidantes como esquemas terapéuticos para impedir o retardar las enfermedades degenerativas.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (PD)

GENERALIDADES CLÍNICAS. La enfermedad de Parkinson es un síndrome clínico con cuatro características fundamentales:

- Bradicinesia (lentitud y deficiencia de movimientos).
- Rigidez muscular.
- Temblor en el reposo (que por lo común cede durante el movimiento voluntario).
- Desequilibrio postural que origina perturbaciones de la marcha y caídas.

La forma más común de enfermedad de Parkinson es la idiopática, descrita originalmente por James Parkinson en 1817 como *parálisis agitante.* El signo patológico característico de la enfermedad es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la pars compacta de la sustancia negra, con la aparición de inclusiones intracelulares conocidas como *cuerpos de Lewi.* La enfermedad sintomática aparece cuando se han perdido 70 a 80% de tales neuronas que contienen dopamina.

Sin tratamiento la enfermedad de Parkinson evoluciona en un lapso de cinco a 10 años hasta llegar a un estado acinético rígido, en que los pacientes no pueden cuidar de sí mismos. La muerte suele ser consecuencia de complicaciones de la inmovilidad que incluyen neumonía por broncoaspiración o embolia pulmonar. El hecho de contar con fármacos eficaces ha modificado radicalmente el pronóstico de esta entidad; en casi todos los casos es posible conservar durante muchos años movilidad funcional satisfactoria. La esperanza de vida en pacientes tratados adecuadamente se ha prolongado sustancialmente, pero la mortalidad global sigue siendo mayor que la de la población general. Además, a pesar de que el signo más notable de la enfermedad es la pérdida de neuronas dopaminérgicas, el trastorno afecta a muchas otras estructuras encefálicas como el tronco encefálico, el hipocampo y la corteza cerebral. Las alteraciones mencionadas posiblemente son las que explican las características "no motoras" de la PD, que incluyen trastornos del sueño, depresión y deterioro de la memoria.

Algunos trastornos diferentes de la PD idiopática también pueden ocasionar parkinsonismo, e incluyen cuadros neurodegenerativos relativamente raros, enfermedad cerebrovascular e intoxicación por antagonistas del receptor de DA. Los medicamentos que pueden ocasionar parkinsonismo comprenden antipsicóticos como el haloperidol y la clorpromazina (capítulo 16) y los antieméticos como la proclorperazina y la metoclopramida (capítulo 46). Es importante diferenciar entre la PD idiopática y otras causas de parkinsonismo, porque este último, que tiene otros orígenes, por lo regular es resistente a todas las formas de tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA. El déficit dopaminérgico en la PD es resultado de la pérdida de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra que inervan el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). Los conocimientos actuales de la fisiopatología de la PD se basan en el hecho de que el contenido de DA estriatal disminuye más de 80%, con una desaparición correspondiente de neuronas de la sustancia negra, lo cual sugiere que si se repone la dopamina se podría restaurar la función. Hoy en día se cuenta con un modelo de la función de los ganglios basales que a pesar de ser incompleto, es útil.

SÍNTESIS, METABOLISMO Y RECEPTORES DE DOPAMINA. La dopamina (DA), una catecolamina, es sintetizada en las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas a partir de la tirosina y es almacenada, liberada, acumulada de nuevo y metabolizada por los fenómenos descritos en el capítulo 13 y resumidos en la figura 22-1. Las acciones de la DA en el encéfalo son mediadas por su receptor homónimo, del cual se conocen dos clases generales: D1 y D2, con cinco subtipos diferentes, de D_1 a D_5 (figura 13-6). Todos los receptores de esta sustancia son los que se acoplan a la proteína G (GPCR; *G protein-coupled receptors*). Los receptores del grupo D1 (subtipos D_1 y D_5) se acoplan con G_S y originan la activación de la vía de AMP cíclico. El grupo de D2 (D_2, D_3 y D_4) se acopla a G_i para aminorar la actividad de la adenilato ciclasa y las corrientes de calcio activadas por voltaje, en tanto activan las corrientes de potasio (capítulos 3 y 13). Cada uno de los cinco receptores de DA tiene un perfil anatómico particular de expresión en el encéfalo (figura 13-6). Las proteínas D_1 y D_2 abundan en el cuerpo estriado y son los sitios receptores más importantes en lo que se refiere a las causas y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las proteínas D_4 y D_5 en gran medida son

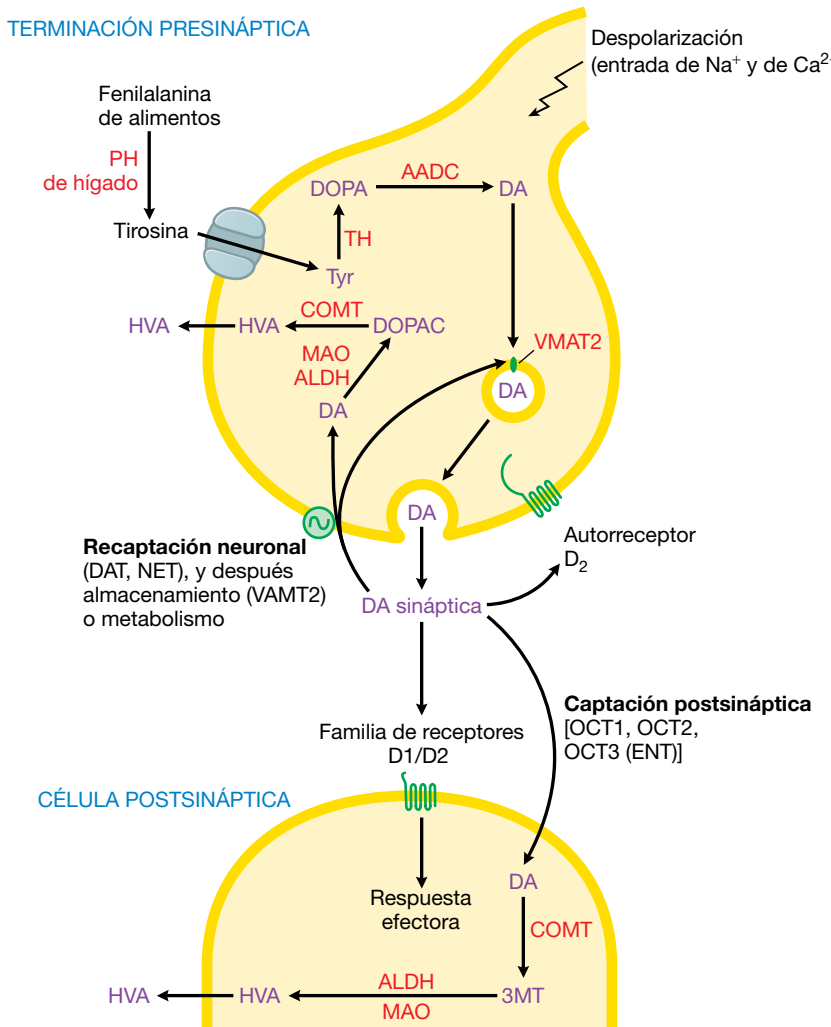


Figura 22-1 *Terminación nerviosa dopaminérgica.* La dopamina (DA) es sintetizada a partir de la tirosina en la terminación nerviosa, por las acciones seriadas de la tirosina hidrolasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácido aromático (AADC). La dopamina es secuestrada por VMAT2 en gránulos de almacenamiento y liberada por exocitosis. La DA sináptica activa los autorreceptores presinápticos y los receptores D1 y D2 postsinápticos. La DA sináptica puede ser captada al interior de la neurona por los transportadores de DA y NE (DAT, NET), o extraída por la captación postsináptica por intervención de los transportadores OCT3. La DA citosólica está sujeta a degradación por acción de la monoaminoxidasa (MAO) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en la neurona y por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y MAO/ALDH en células no neuronales; el producto metabólico final es el ácido homovanílico (HVA). Consúltese las estructuras de la figura 22-4. PH, fenilalanina hidroxilasa.

extraestriatales, en tanto que la expresión de D_3 es baja en el núcleo caudado y el putamen, pero más abundante en el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio.

MECANISMO NERVIOSO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: MODELO DE FUNCIÓN DE GANGLIOS BASALES. Se han hecho intentos considerables para obtener conocimientos de la forma en que la pérdida de los impulsos dopaminérgicos que llegan a las neuronas del neoestriado origina el cuadro clínico de la PD. Cabe considerar a los ganglios basales como el bucle del lado modulador que regula el flujo de información desde la corteza cerebral a las motoneuronas de la médula espinal (figura 22-2).

El neoestriado es la principal estructura de recepción de estímulos de los ganglios basales y recibe estímulos glutamatérgicos excitadores de muchas áreas de la corteza. Muchas de las neuronas dentro del neoestriado son de proyección, e inervan otras estructuras de ganglios basales. Un subgrupo pequeño pero importante de neuronas estriatales comprenden las internunciales, que conectan neuronas dentro del cuerpo estriado, pero que no se proyectan más allá de sus bordes; dichas neuronas internunciales estriatales utilizan a la acetilcolina (ACh) y neuropéptidos como transmisores.

Los impulsos de salida del cuerpo estriado siguen dos vías diferentes llamadas la *directa* y la *indirecta.* La primera está formada por neuronas del cuerpo estriado que se proyectan directamente en las etapas de salida de los ganglios basales, la pars reticulada de la sustancia negra (SNpr) y la porción interna del globo pálido (GPi); las zonas mencionadas a su vez retransmiten los impulsos a las porciones ventroanterior y ventrolateral del tálamo, que generan los impulsos excitadores a la corteza. El neurotransmisor de ambos vínculos de la vía directa es el ácido γ-aminobutírico (GABA; *γ-aminobutyric acid*) de función inhibidora, de tal forma que el *efecto neto de la estimulación de la vía directa a nivel del cuerpo estriado es intensificar el flujo excitador desde el tálamo a la corteza.*

La vía indirecta está compuesta de neuronas estriatales que se proyectan en la porción externa del globo pálido (GPe); esta última estructura, a su vez, inerva el núcleo subtalámico (STN; *subthalamic nucleus*) que aporta estímulos a la fase de salida de SNpr y GPi. Los primeros dos vínculos, es decir, las proyecciones del cuerpo estriado a GPe y GPe a STN, utilizan el GABA como transmisor inhibidor; sin embargo, el vínculo final, que es la proyección de STN a SNpr y GPi, es una vía glutamatérgica excitadora. Por todo lo expuesto, *el efecto neto de estimular la vía indirecta a nivel del cuerpo estriado es aminorar los flujos de estímulos excitadores desde el tálamo hasta la corteza cerebral.* La característica fundamental de este modelo de función de los ganglios basales, que explica los síntomas observados en la enfermedad de Parkinson como resultado de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, es el efecto diferencial de la DA en las vías directa e indirecta (figura 22-3).

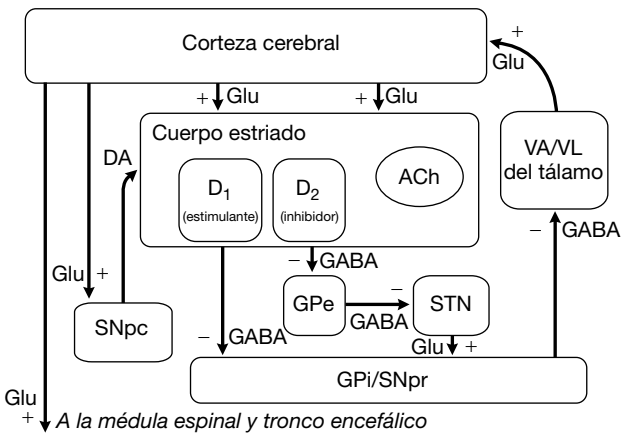


Figura 22-2 *Esquema de conexiones de los ganglios basales.* El cuerpo estriado es la principal estructura de ingreso de estímulos de los ganglios basales y recibe estímulos glutamatérgicos excitadores de muchas áreas de la corteza cerebral. El cuerpo estriado contiene neuronas de proyección que expresan predominantemente receptores dopamínicos D_1 o D_2 y también neuronas internunciales que usan acetilcolina como neurotransmisor. El flujo de salida desde el cuerpo estriado sigue dos vías. La vía directa del cuerpo estriado hasta la pars reticulata de la sustancia negra (SNpr) y la porción interna del globo pálido (GPi), utiliza al GABA como transmisor inhibidor. La vía indirecta que va del cuerpo estriado a través de la porción externa del globo pálido (GPe) y el núcleo subtalámico (STN) hasta SNpr y GPi, consiste en dos enlaces GABA-érgicos inhibidores y una proyección glutamatérgica excitadora (Glu). La pars compacta de la sustancia negra (SNpc) genera nervios dopaminérgicos que van a las neuronas del cuerpo estriado, lo cual hace que se formen las vías directas e indirectas y regula la actividad relativa de ambas vías. SNpr y GPi son las estructuras de salida de impulsos de los ganglios basales y brindan retroalimentación a la corteza cerebral a través de los núcleos ventroanterior y ventrolateral del tálamo (VA/VL).

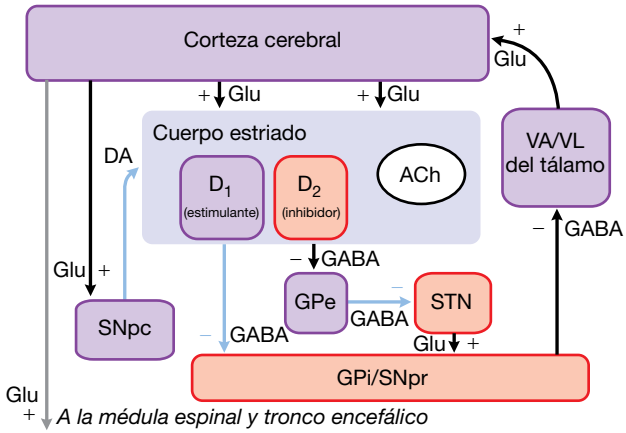


Figura 22-3 *Ganglios basales en la enfermedad de Parkinson.* El defecto primario es la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de SNpc. Las neuronas del cuerpo estriado que forman la vía directa desde dicho cuerpo hasta SNpr y Gpi expresan predominantemente el receptor DA D_1 *excitador*, en tanto que las neuronas del cuerpo estriado que establecen proyecciones con GPe y forman la vía indirecta, expresan el receptor dopamínico D_2 *inhibidor*. Por lo expresado, la desaparición de los impulsos dopaminérgicos de entrada que llegan al cuerpo estriado tienen un efecto diferencial en las dos vías de salida; la vía directa SNpr y GPi es menos activa (*estructuras de color violeta*), en tanto aumenta la actividad en la vía indirecta (*estructuras en rojo*). El efecto neto es que las neuronas en SNpr y GPi se tornan más activas, situación que origina una mayor inhibición de VA/VL del tálamo y disminución de los estímulos excitadores de entrada a la corteza. *Las líneas de azul pálido* señalan vías primarias con menor actividad. (Consúltense las leyendas de la figura 22-2 para definiciones de abreviaturas anatómicas.)

Las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) tienen prolongaciones que se distribuyen en todas las partes del cuerpo estriado; sin embargo, las neuronas efectoras estriatales expresan tipos diferentes de receptores de DA. Las neuronas estriatales que constituyen la vía directa expresan predominantemente la proteína receptora dopamínica D_1 *excitadora*, en tanto que las neuronas estriatales que forman la vía directa lo hacen preferentemente por el tipo D_2 *inhibidor*. Por lo comentado, la DA liberada en el cuerpo estriado tiende a intensificar la actividad de la vía directa y reducir la de la vía indirecta, en tanto que tiene el efecto contrario el agotamiento que se observa en la PD. El efecto neto del menor ingreso de estímulos dopaminérgicos en la PD es la salida inhibidora notablemente mayor desde SNpr y GPi hasta el tálamo, y la disminución de la excitación de la corteza motora. El modelo en cuestión de la función de los ganglios basales tiene algunas limitaciones. Las conexiones anatómicas son muchísimo más complejas, y muchas de las vías en cuestión utilizan varios neurotransmisores. A pesar de ello, el modelo es útil y tiene consecuencias notables para el diseño y el uso racional de agentes farmacológicos para la enfermedad de Parkinson.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El cuadro 22-1 resume los medicamentos más usados para tratar la PD.

LEVODOPA. La levodopa (L-dopa, L-3,4-dihidroxifenilalanina), el precursor metabólico de la DA, es el agente único más eficaz para tratar la PD.

Los efectos de la levodopa son resultado de su descarboxilación hasta la forma de DA. Después de ingerida la levodopa se absorbe rápidamente en el intestino delgado gracias al sistema de transporte para aminoácidos aromáticos. Las concentraciones del fármaco en el plasma suelen alcanzar el punto máximo 0.5 a 2 h después de ingerir una dosis. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) es breve (1 a 3 h). La rapidez y magnitud de absorción de la levodopa dependen de la rapidez del vaciamiento estomacal, pH del jugo gástrico y el tiempo que el fármaco quedó expuesto a las enzimas degradadoras de la mucosa gástrica e intestinal. La administración de levodopa junto con comida con abundante proteína retrasa la absorción y aminora las concentraciones plasmáticas máximas. La penetración de dicho compuesto en el SNC a través de la barrera hematoencefálica es mediada por un transportador de membrana de aminoácidos aromáticos. En el encéfalo, la levodopa es convertida en DA por descarboxilación principalmente dentro de las terminaciones presinápticas de neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado. La dopamina producida es la que genera la eficacia terapéutica del fármaco en caso de PD; después de su liberación es transportada de vuelta a las terminaciones dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptico, o es metabolizada por la acción de la MAO y la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (figura 22-4).

Cuadro 22-1

Fármacos de uso común en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

FÁRMACO	DOSIS INICIAL TÍPICA	LÍMITES DE DOSIS DIARIAS	COMENTARIOS
Presentaciones con levodopa			
Carbidopa/levodopa	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (tableta con proporción "25/100"), 2 a 3 veces por día	200 a 1 200 mg de levodopa	
Carbidopa/levodopa de liberación sostenida	50 mg de carbidopa + 200 mg de levodopa (tableta de liberación sostenida de proporción "50/200") 2 veces por día	200 a 1 200 mg de levodopa	Biodisponibilidad de 75% con la forma de liberación inmediata.
Tabletas de carbidopa-levodopa de disolución en la boca	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (tableta con proporción de "25/100"), 2 a 3 veces por día	200 a 1 200 mg de levodopa	
Inhibidores de COMT			
Entacapona	200 mg con cada dosis de levodopa/carbidopa	600 a 2 000 mg	
Tolcapona	100 mg con carbidopa/levodopa	100 a 300 mg	El fármaco puede ser hepatotóxico. Se usará únicamente en pacientes que no mejoran satisfactoriamente con otras terapéuticas. Es importante medir de manera seriada la función hepática.
Carbidopa/levodopa/entacapona	12.5 mg de carbidopa + 50 mg de levodopa + 200 mg de entacapona, 3 veces por día	150 a 1 200 mg de levodopa	
Antagonistas de dopamina			
Apomorfina	2 mg por vía subcutánea	6 a 18 mg por vía subcutánea	La trimetobenzamida se utiliza para reducir la náusea cuando comienza el tratamiento.
Bromocriptina	1.25 mg	2.5 a 15 mg diarios	Cornezuelo del centeno; su uso por largo tiempo se acompaña de fibrosis de válvulas cardiacas.
Pramipexol	0.125 mg 3 veces por día	1.5 a 4.5 mg	
Ropinirol	0.25 mg 3 veces por día	1.5 a 24 mg	
Ropinirol de liberación sostenida	2 mg por día	2 a 24 mg	
Inhibidores de la MAO			
Rasagilina	1 mg diario	0.5 a 1 mg	
Selegilina	5 mg 2 veces por día	2.5 a 10 mg	
Otros medicamentos			
Clorhidrato de trihexifenidilo	1 mg 2 veces por día	2 a 15 mg	
Amantadina	100 mg 2 veces por día	100 a 200 mg	

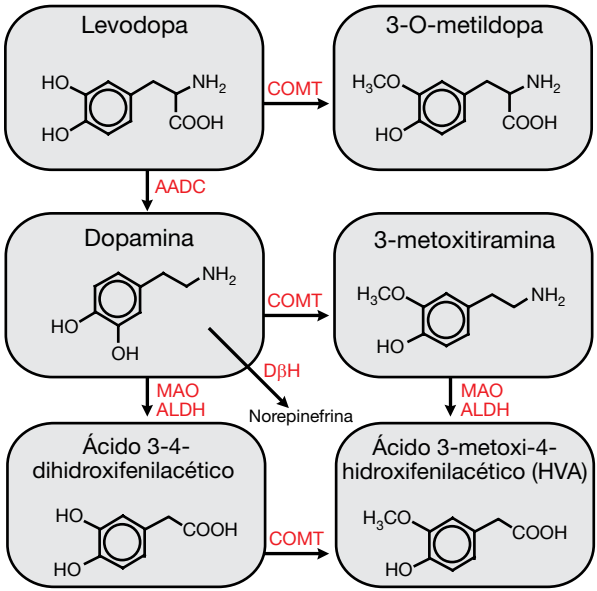


Figura 22-4 *Metabolismo de la levodopa (L-dopa).* AADC, descarboxilasa de L-aminoácido aromático; ALDH, aldehído deshidrogenasa; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; DβH, dopamina-β-hidroxilasa; MAO, monoamino oxidasa.

En la práctica clínica la levodopa se administra casi siempre en combinación con algún inhibidor de la descarboxilaxa de L-aminoácido aromático de acción periférica como la carbidopa o la benserazida (se expende fuera de Estados Unidos), fármacos que no penetran satisfactoriamente en el SNC. Si se administra sola la levodopa es descarboxilada en gran medida por acción de enzimas de la mucosa intestinal y otros sitios periféricos, hasta que el fármaco con relativamente pocos cambios llega a la circulación cerebral y probablemente < 1% penetra en el SNC. Además, la liberación de DA en la circulación por conversión periférica de la levodopa ocasiona efectos adversos, en particular, náuseas. La inhibición de la descarboxilasa periférica incrementa extraordinariamente la fracción de levodopa administrada que permanece sin metabolizar y está disponible para cruzar la barrera hematoencefálica (figura 22-5) y así aminora la incidencia de efectos adversos en el tubo digestivo.

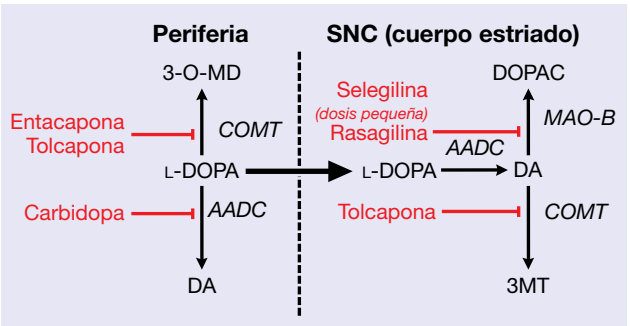


Figura 22-5 *Conservación farmacológica de L-DOPA y dopamina del cuerpo estriado.* El sitio principal de acción de los inhibidores de COMT (como tolcapona y entacapona) es la circulación periférica; ambos bloquean la *O*-metilación de L-dopa e incrementan la fracción del fármaco biodisponible para llegar al cerebro. Tolcapona también ejerce efectos en el SNC. Los inhibidores de MAO-B como la selegilina y la rasagilina en dosis pequeñas actuarán en el interior del SNC para disminuir la desaminación oxidativa de DA y con ello incrementarán las reservas vesiculares. AADC, descarboxilasa de L-aminoácido aromático; DA, dopamina; DOPAC, ácido 3,4-dihidroxifenilacético; MAO, monoamino oxidasa; 3MT, 3-metoxiltiramina; 3-OMD, 3-*O*-metil DOPA.

La dosis diaria de 75 mg de carbidopa suele bastar para que no surjan náuseas. Por tal razón, la presentación más recetada de carbidopa/levodopa (es la proporción 25/100 que contiene 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa). Con tal presentación, la posología de tres comprimidos o más al día permite lograr la inhibición aceptable de la descarboxilasa en casi todas las personas.

La administración de levodopa suele tener un efecto impresionante en todos los signos y síntomas de la PD. En los comienzos de la evolución del trastorno podría ser casi completa la mejoría de manifestaciones como temblor, rigidez y bradicinesia. Después de administrar tal medicamento por largo tiempo se pierde la capacidad de "amortiguamiento", y el estado motor del enfermo puede fluctuar impresionantemente con cada dosis del fármaco y generar las *complicaciones motoras* de la levodopa.

Un problema frecuente es el fenómeno de "wearing off": cada dosis de levodopa mejora eficazmente la movilidad durante tal vez una a dos horas, pero la rigidez y la acinesia aparecen rápidamente al final del intervalo entre una y otra dosis. Incrementar la dosis y la frecuencia de administración mejora tal situación, pero tal estrategia es frenada por la aparición de discinesias, movimientos involuntarios excesivos y anormales. En las fases ulteriores de la PD, el cuadro puede fluctuar rápidamente entre una situación de "off" en que desaparece el efecto favorable del fármaco, y periodos de "on" con reaparición del efecto del medicamento antiparkinsoniano, pero con discinesias discapacitantes (el *fenómeno de on/off*). En algunos casos es útil recurrir a una presentación de liberación sostenida que comprenda carbodopa/levodopa en una matriz córea erosionable pero no es totalmente predecible la absorción de la presentación de liberación sostenida.

Cabría preguntarse si la levodopa altera la evolución del cuadro primario o simplemente modifica los síntomas. Datos de una investigación reciente con asignación al azar señalaron que la levodopa no tiene efecto adverso alguno en la evolución del trastorno primario, pero también confirmó que las dosis altas del fármaco se acompañan del comienzo temprano de discinesias. Muchos facultativos han adoptado una estrategia pragmática que utiliza levodopa solamente cuando las manifestaciones de la PD ocasionan deficiencias funcionales, y otros tratamientos son inadecuados o no tolerados.

Un efecto adverso frecuente y molesto es la inducción de alucinaciones y confusión, particularmente en ancianos o en pacientes que tienen desde antes disfunción cognitiva. Los antipsicóticos convencionales como las fenotiazinas son eficaces contra la psicosis inducida por levodopa, pero pueden empeorar notablemente el parkinsonismo, tal vez por acciones en el receptor de D_2 de DA. Otra estrategia ha sido el uso de antipsicóticos "atípicos" (capítulo 16). Los dos fármacos más eficaces y mejor tolerados en individuos con PD avanzada son clozapina y quetiapina. La descarboxilación periférica de la levodopa y la liberación de DA en la circulación pueden activar los receptores de DA vasculares y ocasionar hipotensión ortostática. La administración de levodopa con los inhibidores inespecíficos de la MAO intensifica sus acciones y puede desencadenar crisis hipertensoras e hiperpirexia que amenacen la vida; es necesario interrumpir durante 14 días, como mínimo, el uso de inhibidores inespecíficos de MAO antes de administrar levodopa [obsérvese que esta prohibición no incluye los inhibidores con especificidad por los subtipos de MAO-B como son selegilina y rasagilina]. La interrupción repentina del uso de levodopa u otros fármacos dopamínicos puede desencadenar el *síndrome neuroléptico maligno*, que incluye confusión, rigidez e hipertermia, efectos adversos que pueden ser mortales.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA. Los agonistas del receptor de DA de uso clínico tienen duraciones de acción mucho mayores que las de la levodopa; suelen utilizarse para tratar las fluctuaciones del estado motor debidas a las dosis, y pueden ser útiles para impedir las complicaciones motoras. Se ha sugerido que los agonistas de esta categoría pueden tener la capacidad de modificar la evolución de la PD al disminuir la liberación endógena de DA y también la necesidad de usar levodopa exógena, y de ese modo, reducir la formación de radicales libres.

En la actualidad se usan frecuentemente dos agonistas del receptor de DA por vía oral para tratar la PD: el ropinirol y el pramipexol, los dos fármacos tienen actividad selectiva en sitios de la clase D_2 (específicamente en los subreceptores D_2 y D_3) y escasa o nula actividad en sitios de la clase D_1. Después de ingeridos son absorbidos de manera satisfactoria y tienen acciones terapéuticas similares. A semejanza de la levodopa, pueden aliviar los síntomas clínicos de la PD. La duración de acción de los agonistas mencionados (8 a 24 h) suele ser mayor que la de levodopa (6 a 8 h), y son particularmente eficaces para tratar pacientes que han presentado el fenómeno de on/off, es decir, fluctuaciones paroxísticas entre los periodos de movilidad y respuesta funcional. El ropinirol también se distribuye en la presentación de liberación sostenida, la cual se usa una vez al día, es más cómoda y puede reducir los efectos adversos vinculados con la administración intermitente de las dosis. Los dos medicamentos pueden ocasionar alucinaciones o confusión, situación similar a la que ocurre con levodopa, y a veces causan náuseas e hipotensión ortostática. Su uso debe comenzar con dosis pequeñas y se aumentarán poco a poco para llevar al mínimo tales efectos. Los agonistas de la DA y también la propia levodopa se acompañan de la aparición de fatiga y somnolencia. Los médicos prefieren un agonista de la DA como fármaco inicial en sujetos más jóvenes, para así aminorar la aparición de complicaciones motoras. En individuos de mayor edad o en quienes tienen otras entidades patológicas coexistentes son toleradas mejor las combinaciones de levodopa/carbidopa.

APOMORFINA. La apomorfina es un agonista dopaminérgico que se administra por inyección subcutánea. Muestra gran afinidad por los receptores D_4; afinidad moderada por D_2, D_3, D_5, y los receptores adrenérgicos α_{1D}, α_{2B} y α_{2C}, y poca afinidad por los receptores D_1. La apomorfina en Estados Unidos ha sido aprobada por la FDA como un fármaco de "rescate" para el tratamiento intermitente y único de episodios "off" en individuos con una respuesta fluctuante a la administración de dopaminérgicos.

La apomorfina tiene las mismas reacciones adversas que los agonistas de DA ingeribles. Es fuertemente emetógena y se requiere tratamiento antiemético antes del tratamiento y después de él. Es necesario comenzar tres días antes de que se empiece la administración de la apomorfina, el uso de trimetobenzamida ingerible en dosis de 300 mg tres veces al día y continuar, como mínimo, durante los primeros dos meses del tratamiento. Cuando se administró la apomorfina junto con ondansetron hubo hipotensión profunda e inconsciencia; por esa razón está contraindicado el uso simultáneo de apomorfina y productos antieméticos de la clase del antagonista de 5-HT_3. Otros efectos adversos que pueden ser graves por parte de la apomorfina incluyen prolongación del intervalo QT, reacciones en el sitio de inyección y la aparición de un perfil de abuso caracterizado por la administración más frecuente de dosis, lo cual culmina en alucinaciones, discinesia y comportamiento anormal. Ante los efectos adversos posibles, el empleo de apomorfina es adecuado solamente cuando las demás medidas como la ingestión de agonistas de la DA o inhibidores de COMT han sido ineficaces para controlar los episodios de "off". La administración de apomorfina debe comenzar con una dosis de prueba de 2 mg en una situación en que se pueda vigilar con gran cuidado el estado del paciente. Si es tolerada, su dosis se ajustará poco a poco hasta un máximo de 6 mg. Para el control eficaz de los síntomas algunos pacientes necesitan tres o más inyecciones al día.

INHIBIDORES DEL CATECOL-*O*-METILTRANSFERASA. Cuando se administra la levodopa por vía oral casi toda es convertida por la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (AADC) hasta la forma de dopamina (figura 22-5), que ocasionará náuseas e hipotensión. La adición de un inhibidor de AADC como la carbidopa aminora la formación de DA pero incrementa la fracción de levodopa que es metilada por COMT. Los inhibidores COMT bloquean dicha conversión periférica de levodopa hasta la forma de 3-*O*-metildopa e incrementan la semivida plasmática de la levodopa y también la fracción de cada dosis que llega al SNC.

El tolcapone y el entacapone son inhibidores de COMT y, según señalamientos, aminoran significativamente los síntomas de "wearing off en pacientes que reciben levodopa/carbidopa. Los dos medicamentos difieren únicamente en sus propiedades farmacocinéticas y efectos adversos: el tolcapone tiene una duración de acción relativamente larga y al parecer actúa por inhibición central y periférica de COMT. El entacapone tiene una acción más breve (2 h) e inhibe principalmente COMT a nivel periférico. Entre los efectos adversos frecuentes de ambos agentes están náuseas, hipotensión ortostática, sueños vívidos, confusión y alucinaciones. Un efecto adverso importante que aparece con el tolcapone es la hepatotoxicidad. Se han observado como mínimo tres casos mortales de insuficiencia hepática fulminante en pacientes que recibían dicho fármaco y ello ha hecho que se agreguen más recomendaciones precautorias en el envase del fármaco. El tolcapone debe usarse solamente en individuos que no han mejorado con otros tratamientos, y con medición seriada y adecuada en busca de daño del hígado. El entacapone no se ha acompañado de hepatotoxicidad; se le obtiene en combinaciones de dosis fijas junto con levodopa/carbidopa.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE MAO-B. Dos isoenzimas de MAO oxidan las catecolaminas: MAO-A y MAO-B. Esta última es la forma predominante en el cuerpo estriado y la que se encarga de gran parte del metabolismo oxidativo de dopamina en el cerebro. Los inhibidores selectivos de MAO-B se utilizan para tratar la PD: selegilina y rasagilina. Los dos agentes inactivan de manera selectiva e irreversible a la MAO-B. Los dos ejercen un modesto efecto beneficioso en los síntomas de la enfermedad. Es posible que el origen de su eficacia sea la inhibición de la degradación de DA en el cuerpo estriado.

Los inhibidores selectivos de MAO-B no inhiben en grado sustancial el metabolismo periférico de las catecolaminas y pueden ser administrados inocuamente con la levodopa. Tales agentes tampoco muestran el "efecto de quesos", es decir, la potenciación de la acción catecolamínica que puede ser mortal cuando los pacientes que reciben inhibidores inespecíficos de MAO ingieren aminas simpaticomiméticas de acción indirecta como la tiramina presente en algunos quesos y vinos.

La selegilina por lo común es tolerada satisfactoriamente por personas más jóvenes, en el tratamiento sintomático de PD incipiente o leve. En individuos con PD más avanzada o deficiencias cognitivas primarias tal fármaco puede agravar los efectos motores y cognitivos adversos de la administración de levodopa. Los metabolitos de la selegilina incluyen anfetamina y metanfetamina que pueden ocasionar ansiedad, insomnio y otras manifestaciones adversas. La seligilina se ha podido distribuir en la forma de un comprimido de disolución en la boca y también en la forma de un parche transdérmico. Las dos vías de administración, según expertos, disminuyen el metabolismo de primer paso por el hígado y limitan la formación de metabolitos anfetamínicos.

A diferencia de la selegilina, la rasagilina no origina metabolitos anfetamínicos indeseables. El uso de este fármaco solo es eficaz en la PD incipiente. La administración complementaria a base de rasagilina aminora significativamente

los síntomas de "wearing off" de la levodopa en caso de PD avanzada. En términos generales, son tolerados satisfactoriamente los inhibidores selectivos de lab MAO-B, pero las interacciones medicamentosas pueden ser muy molestas. De forma similar a lo que ocurre con los inhibidores inespecíficos de la MAO, la selegilina puede hacer que aparezcan estupor, rigidez, agitación e hipertermia cuando se administra junto con la meperidina, un analgésico. No hay certeza de los mecanismos de tal interacción, pero es mejor no administrar la selegilina o la rasagilina junto con la meperidina. Los efectos adversos, poco comunes, han sido señalados con la administración conjunta de inhibidores de MAO-B con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores de la recaptación de serotonina.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO. Los fármacos antimuscarínicos usados actualmente en el tratamiento de la PD comprenden trihexifenidilo, mesilato de benztropina, y el clorhidrato de difenhidramina, un antihistamínico, que también interactúa a nivel de los receptores muscarínicos centrales. No se conoce en detalle la base biológica de las acciones terapéuticas de los antagonistas muscarínicos. Pueden actuar dentro del neoestriado a través de los receptores que normalmente median la respuesta a la inervación colinérgica intrínseca de dicha estructura, que nace predominantemente de las neuronas internunciales estriatales colinérgicas.

Los fármacos de esta categoría tienen actividad antiparkinsoniana relativamente baja y se utilizan sólo para tratar PD inicial o como complemento de algún dopamimético. Los efectos adversos son consecuencia de sus propiedades anticolinérgicas. Algunas de las manifestaciones más molestas son la sedación y la confusión psíquica. Todos los anticolinérgicos deben utilizarse con cautela en sujetos con glaucoma de ángulo estrecho (capítulo 64). Los aspectos farmacológicos y mecanismos de señalización de los receptores muscarínicos se exponen en detalle en el capítulo 9.

AMANTADINA. La amantadina es un antiviral que se usa para la profilaxia y el tratamiento de la influenza A (capítulo 58) y posee actividad antiparkinsoniana. Al parecer, altera la liberación de DA en el cuerpo estriado, posee propiedades anticolinérgicas y bloquea los receptores de glutamato NMDA. Se le utiliza como primer fármaco al que se puede recurrir en casos de PD leve. También puede ser útil como complemento en individuos que reciben levodopa y que muestran fluctuaciones propias de la dosis y discinesias. La amantadina por lo común se administra a razón de 100 mg dos veces al día y es tolerada satisfactoriamente. Los efectos adversos son leves y reversibles e incluyen mareo, letargo, efectos anticolinérgicos, perturbaciones del sueño y también náuseas y vómitos.

TRATAMIENTO DE NEUROPROTECCIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. La inhibición de la MAO-B en el encéfalo disminuye el catabolismo general de la DA, lo que puede aminorar la formación de radicales libres potencialmente tóxicos y en consecuencia la rapidez de neurodegeneración en la PD. En un estudio reciente se señaló que la rasagilina tiene un efecto neuroprotector. Otra estrategia en investigación es el empleo en compuestos que intensifican el metabolismo energético celular como la coenzima Q10, cofactor necesario para la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. En un estudio pequeño se ha demostrado que dicho cofactor es tolerado satisfactoriamente en casos de PD y se ha sugerido que tal coenzima puede lentificar la evolución de la enfermedad.

RESUMEN CLÍNICO. La farmacoterapia de la PD debe individualizarse para cada paciente. La administración de fármacos no es obligatoria en los comienzos de la enfermedad; muchos pacientes pueden ser tratados algún tiempo con ejercicios e intervenciones del modo de vida. Cuando aparecen síntomas poco intensos, fármacos de elección razonable son los inhibidores de la MAO-B, amantadina, o los anticolinérgicos (en personas más jóvenes). En casi todos los pacientes, al final se necesitará la administración de un dopaminérgico como la levodopa o un agonista de la DA. Algunos médicos prefieren el agonista de la DA como primer fármaco en sujetos más jóvenes, para evitar que aparezcan complicaciones motoras. En pacientes de mayor edad o en quienes tienen cuadros coexistentes graves, por lo común es tolerada satisfactoriamente la combinación de levodopa/carbidopa.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (AD)

GENERALIDADES CLÍNICAS. La porción interna o medial del lóbulo temporal que incluye la corteza entorrinal y el hipocampo es la más vulnerable del encéfalo a presentar disfunción y pérdida neuronales en la enfermedad de Alzheimer. De manera típica, los primeros síntomas se deben a disfunción de las estructuras mencionadas, con lo cual surge amnesia episódica anterógrada: el sujeto repite preguntas, dispone los temas de manera errada, incumple las citas y se le olvidan detalles de la vida diaria. El paciente típico comienza con disfunción de la memoria que es perceptible, pero no lo suficientemente intensa como para perturbar sus funciones cotidianas. Los criterios diagnósticos actuales de la AD requieren de la presencia de demencia (es decir, deficiencias cognitivas suficientes para disminuir la función), razón por la cual en tales pacientes se plantea el diagnóstico de deficiencia cognitiva leve (MCI; *mild cognitive impairment*). Los enfermos de MCI evolucionan a razón de 10% al año hasta llegar a AD, aunque no todos ellos terminarán por mostrar la enfermedad de Alzheimer. La evolución gradual pero

implacable hasta mostrar la enfermedad entraña la afectación de otros dominios cognitivos que comprenden las funciones visuoespacial directiva y ejecutiva. Las etapas ulteriores de la enfermedad se caracterizan por una dependencia cada vez mayor de terceros, y evolución a un estado de acinesia-mutismo que es típica del cuadro neurológico final. La muerte, muy a menudo por complicaciones de la inmovilidad como neumonía o embolia pulmonar, suele acaecer en término de seis a 12 años de haber comenzado el trastorno.

GENÉTICA. Se han identificado mutaciones en tres genes como causa de la AD de comienzo temprano y tipo autosómico dominante: *APP*, que codifica la proteína precursora del amiloide β, y *PSEN1* y *PSEN2*, que codifican la presenilina 1 y 2. Los tres genes en cuestión intervienen en la producción de los péptidos de amiloide β (Aβ) y este último es sintetizado por la separación proteolítica seriada de APP por acción de dos enzimas que son la secretasa β y la secretasa γ; las presinilinas forman el centro catalítico de la secretasa γ. Los datos genéticos, en combinación con el hecho de que se acumula Aβ en el encéfalo en la forma de oligómeros solubles y placas de amiloide, que son tóxicos cuando se aplican a las neuronas, constituyen la base de la hipótesis del amiloide en la patogenia de la AD. Se han identificado muchos genes como portadores de alelos que incrementan el riesgo de AD. Con mucho, el más importante de ellos es *APOE* que codifica la proteína portadora de lípido apoE. Las personas que heredan el alelo ε4 en *APOE* tienen un riesgo tres veces mayor (o más) de presentar al final AD. Si bien ellas abarcan menos de 25% de la población, explican más de la mitad de los casos de toda la población de enfermos de AD.

FISIOPATOLOGÍA. Los signos patológicos característicos de AD son las placas de amiloide, que son acumulaciones extracelulares de Aβ y los ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de la proteína Tau, propia de microtúbulos. La aparición de las placas de amiloide es un signo temprano e invariable de AD, pero es la cantidad de ovillos que se depositan con el paso del tiempo, la que en cierta forma guarda una relación más íntima con la aparición de la deficiencia cognitiva. En la AD autosómica dominante se acumula Aβ por mutaciones que ocasionan su producción excesiva. La agregación de Aβ es un fenómeno importante en la patogenia de la AD. Las placas consisten en fibrillas perfectamente ordenadas de Aβ, pero parece que los oligómeros de Aβ solubles, quizá tan pequeños como los dímeros, son los que son fuertemente patógenos. Tau también se agrega para formar los filamentos helicoidales pares que componen los ovillos neurofibrilares. Las modificaciones después de traducción o traslación de Tau incluyen fosforilación, proteólisis y otros cambios que originan la pérdida de las funciones normales de Tau y aumentan su propensión a la agregación. Los mecanismos por los cuales Aβ y Tau inducen disfunción neuronal y muerte pueden comprender la interferencia directa de la transmisión sináptica y la plasticidad, la excitoxicidad, el estrés oxidativo y la neuroinflamación.

NEUROQUÍMICA. La alteración neuroquímica más notable en la AD es la deficiencia de acetilcolina. Las bases anatómicas del déficit colinérgico son la atrofia y la degeneración de las neuronas colinérgicas o corticales. La deficiencia selectiva de ACh en caso de AD y la observación de que los antagonistas colinérgicos centrales (como la atropina), inducen un estado confusional que recuerda la demencia de la AD, han hecho que se plantee la "*hipótesis colinérgica"* de que la deficiencia de acetilcolina es un elemento crítico en la génesis de los síntomas de AD. Sin embargo, la enfermedad es compleja y también abarca múltiples sistemas de neurotransmisores que incluyen glutamato, 5-HT y neuropéptidos, si hay destrucción no sólo de las neuronas colinérgicas sino también de los sitios efectores corticales e hipocámpicos que reciben impulsos colinérgicos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hoy día no se cuenta con algún tratamiento que modifique la enfermedad y las medidas de que se dispone se orientan sólo a aliviar los síntomas.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LA ESFERA COGNITIVA. En la actualidad el elemento fundamental del tratamiento de la AD es la intensificación de la transmisión colinérgica. Para ese fin se utilizan ampliamente tres medicamentos que son donepezilo, rivastigmina y galantamina; un cuarto fármaco, que es la tacrina, pocas veces se usa por sus extensos efectos adversos en comparación con agentes más recientes (cuadro 22-2). Los cuatro agentes son antagonistas reversibles de las colinesterasas (capítulo 10). Los inhibidores de colinesterasa son los productos de primera línea que se usan casi siempre para el tratamiento sintomático de las deficiencias cognitivas de casos leves o moderados de AD. También se les emplea ampliamente para tratar otras enfermedades neurodegenerativas con déficit colinérgico, que incluyen demencia con cuerpos de Lewi y demencia de origen vascular. Los fármacos suelen ser tolerados satisfactoriamente y los efectos adversos más comunes son molestias del tubo digestivo, calambres musculares y sueños anormales. Es importante utilizarlos con cautela en individuos con bradicardia o síncope.

La memantina se utiliza como complemento o como fármaco alternativo en vez de inhibidores de la colinesterasa en la AD, y también se usa frecuentemente para tratar otras demencias neurodegenerativas. Es un antagonista no competitivo del receptor de glutamato de tipo NMDA. El fármaco aminora significativamente la rapidez de deterioro clínico en individuos con AD moderada o intensa. Entre sus efectos adversos están cefalea leve o mareo. El producto es excretado por los riñones y hay que disminuir su dosis en personas con disfunción renal grave.

Cuadro 22-2

Inhibidores de colinesterasa usados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

	DONEPEZILO	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA	TACRINA[a]
Sitio de acción[b]	AChE	AChE, BuChE	AChE	AChE, BuChE
Mecanismo	No competitivo	No competitivo	Competitivo	No competitivo
Dosis típicas de sostén[c]	10 mg una vez al día	9.5 mg/24 h (vía transdérmica)	8 a 12 mg 2 veces al día (liberación inmediata)	20 mg 4 veces al día
		3 a 6 mg 2 veces por día (por la boca)	16 a 24 mg/diarias (liberación extendida)	
Indicaciones aprobadas por la FDA	AD leve-grave	AD leve-moderada PDD[d] leve-moderada	AD leve-moderada	AD leve-moderada
Metabolismo[e]	CYP2D6,3A4	Esterasas	CYP2D6,3A4	CYP1A2

[a] Actualmente rara vez se usa la tacrina, por sus efectos hepatotóxicos y adversos.
[b] AChE (acetilcolinesterasa) es la principal colinesterasa en el encéfalo; BuChE (butirilcolinesterasa) es una colinesterasa sérica y hepática del encéfalo que aumenta en el cerebro con AD.
[c] Las típicas dosis iniciales son la mitad de las de sostén y se aplican durante el primer mes del tratamiento.
[d] PDD, demencia de la enfermedad de Parkinson.
[e] Los fármacos metabolizados por CYP2D6 y CYP2A4 aumentan en cantidad en el suero cuando se administran junto con fármacos que los inhiben como el cetoconazol y la paroxetina. Los inhibidores de CYP1A2, teofilina, cimetidina y fluoxamina aumentarán los niveles de tacrina.

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES. Además del deterioro en la esfera cognitiva son frecuentes los síntomas conductuales y psiquiátricos en la demencia (BPSD; *behavioral and psychiatric symptoms in dementia*), particularmente en la etapa media de la enfermedad. Las manifestaciones en cuestión incluyen irritabilidad y agitación, paranoia e ideas delirantes, vagabundeo, ansiedad y depresión. El tratamiento es difícil y por lo regular, entre los recursos de primera línea, están las estrategias no farmacológicas.

Se cuenta también con diversas opciones farmacológicas. Los inhibidores de la colinesterasa y la memantina disminuyen algunos BPSD. Sin embargo, sus efectos son de poca monta y no combaten algunas de las manifestaciones más molestas como la agitación. Los fármacos más eficaces contra la agitación y la psicosis en la AD son los antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina y quetiapina (capítulo 16). La risperidona y la olanzapina son eficaces, pero su empleo suele ser obstaculizado por efectos adversos que incluyen parkinsonismo, sedación y caídas. Además, el empleo de los antipsicóticos atípicos en ancianos con psicosis por la demencia se ha vinculado con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular y mortalidad general. Las benzodiacepinas (capítulo 17) se utilizan para el control ocasional de la agitación aguda, pero no son recomendables para tratamiento a largo plazo, por sus efectos adversos en la esfera cognitiva y otros riesgos en la población de ancianos. El haloperidol, antipsicótico típico (capítulo 16) puede ser útil contra la agresión, pero la sedación y los síntomas extrapiramidales que ocasiona limitan su empleo para dominar episodios agudos. Los antidepresivos (capítulo 15) son útiles contra los BPSD, en particular cuando contribuyen a ellos la depresión o la ansiedad. La trazodona tiene beneficios exiguos, pero en su mayor parte la clase preferida de medicamentos son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI; *selective serotonin reuptake inhibitors*).

RESUMEN CLÍNICO. El típico paciente con AD que es atendido en las primeras fases de su enfermedad probablemente deba recibir un inhibidor de la colinesterasa. Los pacientes y sus parientes deben ser orientados hacia un objetivo real de la terapéutica que es inducir una lentificación temporal de la evolución o cuando menos una disminución en el ritmo de deterioro y no una recuperación a largo plazo de las funciones cognitivas. Conforme evoluciona la enfermedad se puede agregar memantina al régimen. Los síntomas conductuales suelen ser tratados con un antidepresivo serotoninérgico, o si tienen la intensidad suficiente para justificar el riesgo de una mayor mortalidad, recurrir a un antipsicótico atípico. Otro aspecto importante de la farmacoterapia de AD es eliminar los medicamentos que tome el paciente que posiblemente agraven las deficiencias cognitivas, en particular anticolinérgicos, benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HD)

La HD es un trastorno con un mecanismo de herencia dominante que se caracteriza por el comienzo gradual de incoordinación motora y deterioro cognitivo en la etapa media de la vida. Sus manifestaciones surgen de manera insidiosa, sea en la forma de una cinetopatía que se manifiesta por movimientos breves

similares a espasmos de extremidades, tronco, cara y cuello (corea), cambios de la personalidad o ambos tipos de problemas. Algunos de los signos tempranos son la incoordinación motora fina y la perturbación de los movimientos oculares rápidos. Conforme evoluciona el trastorno, los movimientos involuntarios se tornan más intensos, aparece disartria y disfagia y se perturba el equilibrio corporal. El trastorno cognitivo se manifiesta en primer lugar en la forma de lentificación del procesamiento mental y dificultad para realizar tareas complejas de organización. Surge deficiencia de la memoria, pero las personas rara vez pierden el recuerdo o memoria de parientes, amigos y de la situación inmediata. Los pacientes a menudo se tornan irritables, ansiosos y deprimidos. La culminación de la HD siempre es la muerte; en un lapso de 15 a 30 años el paciente queda totalmente discapacitado e incapaz de comunicarse, y necesita ser cuidado en forma absoluta; muere por complicaciones de la inmovilidad.

PATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA. La HD se caracteriza por la pérdida neuronal notable en el cuerpo estriado (núcleo caudado/putamen) del encéfalo. La atrofia de las estructuras mencionadas se realiza de manera ordenada; en primer lugar hay afectación de la cola del núcleo caudado, para seguir en sentido anterior, desde la zona medio dorsal a la ventrolateral. También hay afectación de otras áreas del encéfalo. Quedan indemnes en gran medida las interneuronas y las terminaciones aferentes, en tanto que hay ataque grave de las neuronas de proyección estriatal (las neuronas espinosas medianas); lo anterior origina grandes disminuciones de las concentraciones de GABA estriatal, en tanto que hay conservación relativa de las concentraciones de somatostatina y DA.

La vulnerabilidad selectiva al parecer es el elemento en que se basa la aparición de la corea. En muchos de los casos de comienzo en la vida adulta las neuronas espinosas medianas que establecen proyecciones con GPi y SNpr (vía indirecta) al parecer son afectadas en fecha más temprana que las que establecen proyecciones con GPe (la vía directa; figura 22-2). La disfunción desproporcionada de la vía indirecta intensifica el impulso excitador a la neocorteza, con lo que surgen movimientos coreiformes involuntarios (figura 22-6). En algunas personas, la rigidez y no la corea constituyen el signo clínico predominante, característica especialmente frecuente en casos que comenzaron en la juventud. En esta situación, las neuronas estriatales que originan las vías directas e indirectas son perturbadas en grado similar.

GENÉTICA. La AD es un trastorno autosómico dominante con penetrancia casi completa. La edad promedio de inicio es entre los 35 y 45 años, pero sus límites varían incluso desde los dos años y llegan a la etapa media del decenio de los 80 años. La enfermedad se hereda por igual de la madre y el padre, pero más de 80% de personas que terminan por mostrar síntomas antes de los 20 años heredan el defecto del padre. Los homocigotos identificados de HD muestran características clínicas idénticas a los heterocigotos típicos de HD, lo cual denota que el cromosoma indemne no atenúa los síntomas de la enfermedad.

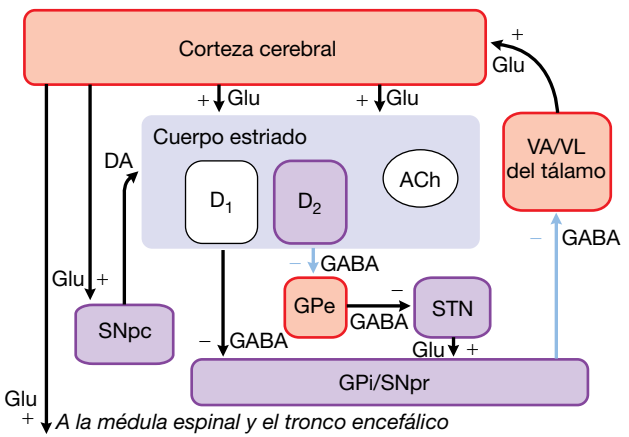


Figura 22-6 *Ganglios basales en la enfermedad de Huntington.* La HD se caracteriza por la pérdida de neuronas en el cuerpo estriado. Las neuronas que establecen proyecciones desde el dicho cuerpo hasta GPe y forman la vía indirecta, son afectadas en fecha más temprana en la evolución de la enfermedad, que las que establecen proyecciones con GPi; lo anterior origina pérdida de la inhibición de GPe. A su vez, la mayor actividad de dicha estructura inhibe STN, SNpr y GPi con lo cual se pierde la inhibición de VA/VL del tálamo y se intensifica el impulso excitador talamocortical. Las *estructuras en color violeta* muestran menor actividad en HD; sin embargo, las *que están en rojo* tienen mayor actividad. *Las líneas de azul claro* indican vías primarias de menor actividad (consúltense las leyendas de la figura 22-2 para definiciones de abreviaturas anatómicas).

En una región cercana al extremo del brazo corto del cromosoma 4 está una repetición de trinucleótidos polimórficos $(CAG)_n$ que está ampliada significativamente en todas las personas con HD. La expansión de esta repetición de trinucleótidos es la alteración genética que origina HD. Los límites de la longitud de repetición de CAG en sujetos normales se sitúan entre nueve y 34 tripletos, con una mediana de la longitud de repetición en los cromosomas normales, de 19. La longitud de repetición en HD varía de 40 a más de 100. La longitud de la repetición guarda relación inversa con la edad en que comenzó la HD. Mientras más joven empiece el trastorno, mayor será la probabilidad de que el número de repeticiones sea grande. Se desconoce el mecanismo por el cual la expansión de las repeticiones de trinucleótidos culmina en los signos clínicos y patológicos de la HD. La mutación de HD se sitúa dentro de un gran gen (10 kilobases) denominado *IT15*. Codifica una proteína de cerca de 348 000 Da. La repetición del trinucleótido que codifica la glutamina, un aminoácido, se produce en el extremo 5′ de *IT15*, seguida directamente por otra repetición más breve de $(CCG)_n$ que codifica la prolina. La proteína *huntingtina* no se asemeja a cualquier otra proteína conocida, y no se ha identificado su función normal.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO. Ninguno de los fármacos de que se dispone hoy día lentifica la evolución de la enfermedad.

Se necesita tratamiento sintomático en individuos que muestran depresión, irritabilidad, paranoia, ansiedad excesiva o psicosis. La depresión se trata eficazmente con los antidepresivos estándar, con la salvedad de que los fármacos con notables perfiles anticolinérgicos exacerban la corea. La fluoxetina (capítulo 15) es eficaz contra la depresión y la irritabilidad que se manifiestan en la HD sintomática. Se ha observado que la carbamazepina (capítulo 21) es eficaz contra la depresión. La paranoia, los estados delirantes y la psicosis se tratan con antipsicóticos, pero por lo común en dosis menores que las utilizadas en cuadros psicóticos primarios (capítulo 16). Los agentes mencionados también aminoran la función cognitiva y entorpecen la movilidad y por ello es necesario utilizarlo en las mínimas dosis posibles y hay que interrumpir su uso cuando muestran resolución los síntomas psiquiátricos. En personas en quienes predomina la rigidez de la HD, pueden ser más eficaces la clozapina, la quetiapina (capítulo 16) o la carbamazepina para tratar la paranoia y la psicosis.

Se cuenta con la tetrabenazina para tratar la corea de gran amplitud que surge con la HD. La tetrabenazina y la reserpina (un fármaco similar) son inhibidores del transportador monoamínico vesicular 2 (VMAT2; *vesicular monoamine transporter 2*), y originan depleción presináptica de las catecolaminas. La tetrabenazina es un inhibidor reversible; la inhibición por parte de la reserpina es irreversible y puede ocasionar efectos permanentes. Los dos medicamentos pueden originar hipotensión y depresión con tendencias suicidas. El efecto más breve de la tetrabenazina simplifica enormemente el tratamiento clínico. Muchos sujetos con HD presentan empeoramiento de los movimientos involuntarios como consecuencia de ansiedad o estrés. En tales situaciones puede ser muy útil el empleo juicioso de sedantes o benzodiacepinas ansiolíticas. En los casos de comienzo juvenil en que predomina la rigidez y no la corea, los agonistas de DA han producido resultados variables en cuanto a mejorarla. Tales personas a veces terminan por mostrar mioclono y convulsiones que pueden mejorar con clonazepam, ácido valproico y otros anticonvulsivos (capítulo 21).

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ALS)

La ALS (o enfermedad de Lou Gehrig) es un trastorno de las motoneuronas del asta ventral de la médula espinal (motoneuronas inferiores), y las neuronas corticales que generan los impulsos aferentes (motoneuronas superiores). El trastorno se caracteriza por debilidad y evolución rápida, atrofia y fasciculaciones musculares, espasticidad, disartria, disfagia y deterioro de la función respiratoria. Muchos pacientes de ALS presentan cambios conductuales y disfunción cognitiva y hay un traslape clínico, genético y neuropatológico entre la ALS y los trastornos del espectro de la demencia frontotemporal. La ALS por lo común es progresiva y mortal. Casi todos los enfermos fallecen de disfunción respiratoria y neumonía después de dos a tres años, aunque algunos viven muchos años.

CAUSAS. Cerca de 10% de los casos de ALS son de índole familiar (FALS; *familial amyotrophic lateral sclerosis*) por lo común por un mecanismo de herencia autosómica dominante. Un subgrupo importante de pacientes pertenece a familias con mutación en el gen de la enzima SOD1. Las mutaciones en dicha proteína explican cerca de 20% de los casos de FALS. Se han identificado como causas de FALS las mutaciones en el gen *TARDBP* que codifica la proteína TAR que se une a DNA (TDP-43) y del gen *FUS/TLS*. Las proteínas TDP-43 y FUS/TLS se unen al DNA y el RNA y regulan la transcripción y el empalme alternativo. Más de 90% de los casos de ALS son esporádicos; de ellos unos cuantos son causados por mutaciones de novo en *SOD1*, *TDP-43*, *FUS/TLS* u otros genes, pero en la mayor parte de los casos esporádicos no hay certeza de la causa. Hay datos de que la recaptación del glutamato puede ser anormal en la enfermedad, que origina la acumulación de dicha sustancia y daño excitotóxico. El riluzol, el único fármaco aprobado en Estados Unidos contra la ALS, se basa en las observaciones mencionadas.

TRATAMIENTO DE LA ALS

RILUZOL. El riluzol (2-amino-6-[trifluorometoxil] benzotiazol; RILUTEK) es un agente con acciones complejas en el sistema nervioso.

El riluzol se absorbe después de ingerido y se liga ávidamente a proteínas. Experimenta metabolismo intenso en el hígado por hidroxilación mediada por CYP y glucuronidación. Su semivida se acerca a 12 horas. Los datos de estudios *in vitro* han señalado que el fármaco ejerce efectos presinápticos y postsinápticos. Inhibe la liberación de glutamato, pero también bloquea los receptores de glutamato postsinápticos NMDA y de tipo kainato e inhibe los conductos de sodio dependientes de voltaje. La dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día que se ingieren una hora antes o dos horas después de una comida. El fármaco por lo regular es tolerado satisfactoriamente, aunque en ocasiones ocasiona náuseas o diarrea. En contadas ocasiones, el riluzol daña el hígado y hay incrementos de transaminasas séricas, razón por la cual se recomienda la cuantificación periódica de tales sustancias. Los datos de metaanálisis de estudios clínicos publicados indican que el riluzol prolonga dos a tres meses la supervivencia. Es pequeña la magnitud del efecto del riluzol en la ALS, pero constituye un hito terapéutico importante en el tratamiento de la enfermedad resistente a todas las farmacoterapias previas.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ALS: ESPASTICIDAD. La espasticidad es un componente importante del cuadro clínico de la ALS y la manifestación que puede responder mejor a las formas actuales de tratamiento. La *espasticidad* se define por una intensificación del tono muscular que se caracteriza por una resistencia inicial al desplazamiento pasivo de una extremidad a nivel de una articulación, seguida de la relajación repentina (el llamado fenómeno de navaja sevillana [*clasped-knife*]). La espasticidad es consecuencia de la pérdida de los impulsos descendentes de las motoneuronas espinales y su carácter depende de las vías del sistema nervioso afectadas.

Baclofeno. El mejor agente para el tratamiento sintomático de la espasticidad en ALS es el baclofeno, agonista del receptor $GABA_B$. Se recomienda que las dosis iniciales sean de 5 a 10 mg/día que se pueden aumentar incluso a 200 mg/día, si es necesario. Como otra posibilidad, es posible administrar directamente el baclofeno en el espacio que rodea a la médula espinal, y para ello se utiliza una bomba implantada quirúrgicamente y un catéter intratecal. La estrategia anterior lleva al mínimo los efectos adversos del medicamento, en particular la sedación, pero conlleva el riesgo de depresión de SNC que a veces amenaza la vida.

Tizanidina: La tizanidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 en el SNC. Reduce la espasticidad muscular probablemente al intensificar la inhibición presináptica de las motoneuronas. El fármaco se utiliza primordialmente en el tratamiento de la espasticidad, en la esclerosis múltiple o después de enfermedad cerebrovascular, pero también puede ser eficaz en individuos con ALS. El tratamiento debe iniciarse con dosis pequeñas de 2 a 4 mg a la hora de acostarse, y poco a poco se ajustará en incrementos. Factores que a veces limitan la dosis administrada son somnolencia, astenia y mareos.

Otros fármacos: Las benzodiacepinas (capítulo 17) como el clonazepam son agentes eficaces contra la espasticidad, pero pueden contribuir a la depresión respiratoria en individuos con ALS avanzada.

El dantroleno, aprobado en Estados Unidos para tratar espasmos musculares, no se utiliza en la ALS porque exacerba la debilidad muscular. Actúa de manera directa en fibras estriadas musculares, y entorpece la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Es eficaz para combatir la espasticidad que acompaña a lesiones de la médula espinal o enfermedad cerebrovascular, y para tratar la hipertermia maligna (capítulo 11). El dantroleno puede ocasionar hepatotoxicidad, de tal forma que es importante la medición seriada de las enzimas de origen hepático antes de la administración del medicamento y durante ella.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com

23 capítulo Etanol y metanol

El alcohol de dos carbonos etanol (CH_3CH_2OH), o alcohol ingerible, es una de las drogas más versátiles conocidas por el hombre, con múltiples efectos directos en una amplia variedad de sistemas neuroquímicos. Producido en la naturaleza, con efectos gratificantes y fáciles de elaborar, ha formado parte de la humanidad desde el principio de la historia registrada; la gran mayoría de personas lo consumen en los países occidentales y es probable que contribuya a más morbilidad, mortalidad y costos en salud pública que todas las drogas ilegales combinadas.

CONSUMO DE ETANOL. En comparación con otras drogas, se requieren cantidades sorprendentemente grandes de alcohol para obtener efectos fisiológicos, lo que hace que se consuma más como un alimento que como una droga. El contenido de alcohol de las bebidas casi siempre varía de 4 a 6% (volumen/volumen) para la cerveza, 10 a 15% para el vino y 40% o más para los licores destilados (la "graduación" de una bebida alcohólica es el doble del porcentaje de alcohol; p. ej., 40% de alcohol se indica como graduación 80 grados). Un vaso de cerveza o una copa de vino, una bebida combinada o una onza de licores destilados contiene ~ 14 g de alcohol, o ~ 0.3 mol de etanol. Por tanto, el etanol se consume en cantidades de gramos, mientras que las otras drogas se toman en dosis de miligramos o microgramos.

Debido a que la proporción de etanol en el aire alveolar al final de la espiración y el etanol en la sangre es relativamente constante, las concentraciones sanguíneas de etanol (BEC, *blood ethanol concentrations*) en humanos son fáciles de calcular si se mide la concentración de alcohol en el aire espirado; el coeficiente de partición del etanol entre la sangre y el aire alveolar es cercano a 2 000:1. Por la relación causal entre el consumo excesivo de alcohol y los accidentes vehiculares, casi todos los países han adoptado leyes que intentan limitar la conducción de vehículos bajo los efectos del alcohol. Las BEC permitidas por la ley en Estados Unidos casi siempre se establecen por debajo de 80 mg% (80 mg de etanol por 100 ml de sangre; 0.08% peso/vol), que equivale a una concentración de 17 mM de etanol en la sangre. Una botella con 360 ml de cerveza, una copa de 150 ml de vino y un "trago" con 45 ml de un licor 40% contienen alrededor de 14 g de etanol, y el consumo de una de estas bebidas por parte de una persona de 70 kg produciría una BEC ~ 30 mg%. Sin embargo, es importante señalar que estas cifras son aproximadas, ya que la BEC se determina por varios factores, incluido el ritmo con que se bebe, género, peso corporal y porcentaje de agua corporal, así como las tasas metabólicas y el vaciamiento gástrico (véase "Intoxicación etílica aguda", más adelante en este capítulo).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ETANOL

ABSORCIÓN. Después de la administración oral, el etanol se absorbe con rapidez del estómago y el intestino delgado a la corriente sanguínea y se distribuye en el agua corporal total (0.5 a 0.7 L/kg). La concentración sanguínea máxima se alcanza unos 30 min después del consumo de etanol, si el estómago está vacío. Como la absorción es más rápida en el intestino delgado que en el estómago, los retrasos del vaciamiento gástrico (p. ej., por la presencia de alimento) enlentecen la absorción de etanol. Debido al metabolismo de primer paso mediante la deshidrogenasa alcohólica (ADH, *alcohol dehydrogenase*) gástrica y hepática, el consumo de etanol produce BEC más bajas que la obtenida si se administrara la misma cantidad por vía intravenosa. El metabolismo gástrico del etanol es más lento en mujeres que en varones, lo que puede contribuir a la mayor susceptibilidad de ellas al etanol. El *ácido acetilsalicílico* aumenta la biodisponibilidad del etanol al inhibir la ADH gástrica.

METABOLISMO. La mayor parte del etanol (90 a 98%) se metaboliza por oxidación hepática secuencial, primero a acetaldehído por acción de la ADH y luego a ácido acético por efecto de la aldehído deshidrogenasa (ALDH, *aldehyde dehydrogenase*) (figura 23-1). Cada paso metabólico requiere NAD^+; esto rebasa por mucho el suministro de NAD^+ del hígado y la disponibilidad de NAD^+ limita el metabolismo del etanol a ~ 8 g o 10 ml (~ 170 mmol) por hora en un adulto de 70 kg, o ~ 120 mg/kg/h. Por tanto, el me-

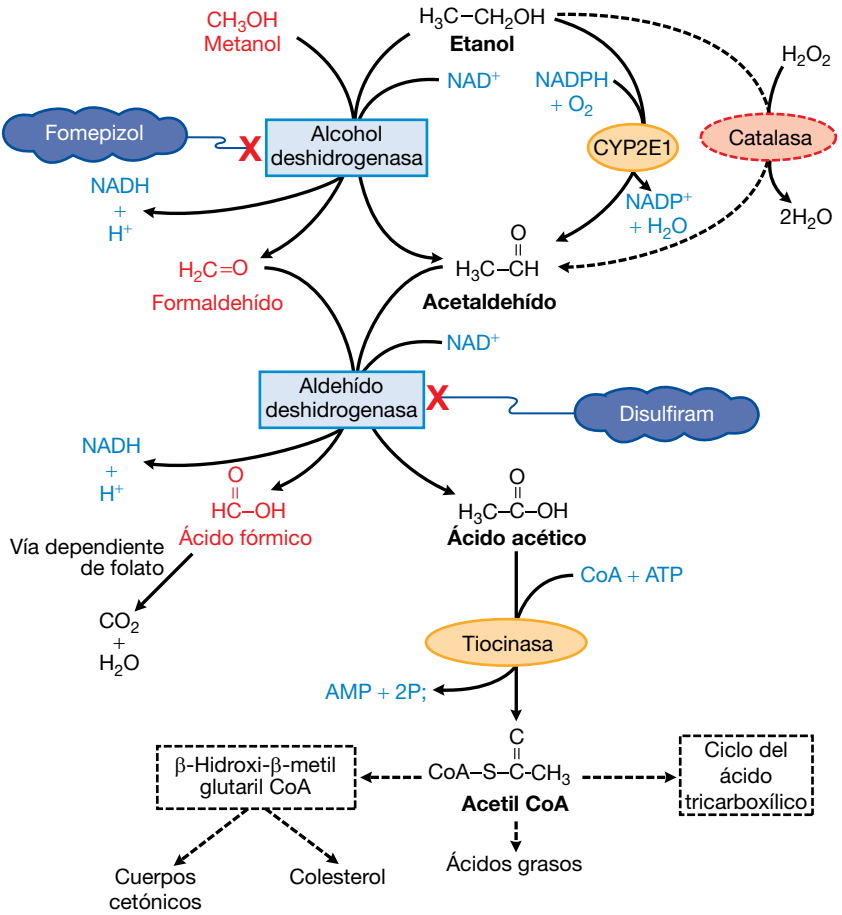


Figura 23-1 *Metabolismo del etanol y metanol.*

tabolismo hepático del etanol alcanza la saturación funcional con concentraciones sanguíneas relativamente bajas, comparadas con las elevadas BEC alcanzadas, y el metabolismo del etanol es un proceso de orden cero (cantidad constante por unidad de tiempo). Pequeñas cantidades de etanol se excretan en la orina, sudor y aliento.

La isoenzima CYP2E1 también puede contribuir, sobre todo si la concentración de etanol es elevada. El consumo crónico de etanol induce la enzima CYP2E1, lo que aumenta la depuración de sus sustratos y la activación de ciertas toxinas, como CCl_4. Sin embargo, después del consumo agudo de etanol puede reducirse la depuración de las mismas sustancias, ya que el etanol compite con ellas por la oxidación mediante el sistema enzimático (p. ej., difenilhidantoinato y warfarina).

El gran aumento en el índice NADH:NAD^+ durante la oxidación del etanol tiene consecuencias importantes, además de limitar el metabolismo del etanol. Las enzimas que requieren NAD^+ se inhiben; por tanto, se acumula el lactato, se reduce la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico y la acetil coenzima A (acetil CoA) se acumula (y se produce en cantidad a partir del ácido acético derivado del etanol, figura 23-1). La combinación de los incrementos de NADH y acetil CoA apoya la síntesis de ácidos grasos, y el almacenamiento y acumulación de triglicéridos; los cuerpos cetónicos se acumulan, lo que exacerba la acidosis láctica. El metabolismo del etanol por la vía de CYP2E1 incrementa el $NADP^+$, lo que limita la cantidad de NADPH para la regeneración del glutatión reducido (GSH), lo que intensifica el estrés oxidativo.

Variación genética en el metabolismo del etanol. Las principales enzimas participantes en el metabolismo del etanol son ADH y ALDH; tienen participación secundaria la catalasa y CYP2E1. También pueden participar las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4. Varias de estas enzimas tienen variantes genéticas que alteran el metabolismo del alcohol y la susceptibilidad a sus efectos.

La genética de las isoformas de ADH es importante para comprender los factores de riesgo de problemas repetitivos graves por el etanol. Las tres formas relevantes son ADH1A, ADH1B y ADH1C. Estas ADH de clase I tienen K_m < 34 mmol (0.15 g/100 ml) y representan 70% de la capacidad metabolizadora del etanol con BEC de 22 mM (p. ej., ~ 0.10 g/100 ml). Estas formas de ADH son el paso limitante del ritmo en el metabolismo etílico, y reducen la BEC en ~ 4-5 mM (0.015 a 0.020 g/100 ml) por hora, la concentración aproximada resultante del consumo de una bebida estándar.

El gen de la ADH1A no tiene polimorfismos conocidos que afecten de manera significativa el ritmo del metabolismo alcohólico. El gen de ADH1B tiene un polimorfismo, ADH1B*2, en el que la arginina 47 se sustituye por histidina para producir una forma variante de ADH con $V_{máx}$ 40 veces mayor que ADH1B. Este polimorfismo se encuentra en 30 a 45% de los chinos, japoneses y coreanos, en menos de 10% de la mayoría de los europeos, pero en 50 a 90% de los rusos y judíos. El metabolismo más rápido del etanol puede producir una concentración sanguínea transitoria un poco más alta de acetaldehído y se refiere que conlleva un menor riesgo de consumo excesivo y de problemas relacionados con etanol. Un segundo polimorfismo de ADH1B, ADH1B*3 (arginina 269 sustituida por cisteína) tiene un $V_{máx}$ 30 veces más alto. ADH1B*3 se encuentra en cerca de 30% de los africanos y también se relaciona con un menor riesgo de consumo intenso y problemas derivados del etanol.

El acetaldehído se produce por la degradación de etanol a un ritmo cercano de una bebida estándar por hora. Como se muestra en la figura 23-1, el acetaldehído se degrada con rapidez por efecto de ALDH2, sobre todo en las mitocondrias de las células hepáticas. Las acciones de ALDH2 son importantes porque las concentraciones bajas de acetaldehído pueden percibirse como gratificantes y estimulantes, pero las concentraciones sanguíneas elevadas causan reacciones adversas graves que incluyen vómito, diarrea y presión sanguínea inestable. Existe una mutación en el gen de ALDH2 (12q24), ALDH2*2 (causada por la sustitución de la glicina 487 por lisina). Los sujetos homocigóticos con ALDH2*2 no funcional representan 5 a 10% de los individuos japoneses, chinos y coreanos, los cuales tienen reacciones adversas graves después de consumir una bebida o menos. Esta reacción opera por el mismo mecanismo que ocurre después de tomar el inhibidor de ALDH2, disulfiram. Los heterocigóticos para este polimorfismo (ALDH2*2, 2*1) constituyen 30 a 40% de los individuos asiáticos, que después de consumir etanol experimentan rubor facial y tienen una mayor sensibilidad a las bebidas alcohólicas, pero no siempre refieren una respuesta adversa general a la sustancia. Varios de estos polimorfismos influyen en el riesgo de desarrollar trastorno por consumo de alcohol (cuadro 23-1).

METANOL

El metanol (CH_3OH) también se conoce como alcohol metílico o alcohol de madera. Es un importante reactivo y solvente industrial que se encuentra en productos como los removedores de pintura, laca y anticongelante; el metanol se agrega al etanol de uso industrial a fin de hacerlo peligroso para el consumo humano.

Absorción y metabolismo. El metanol se absorbe con rapidez después de la administración oral, inhalación y a través de la piel, estas dos últimas vías son más relevantes en instalaciones industriales. El metanol se metaboliza mediante ADH y ALDH. La competencia entre metanol y etanol por la ADH es la base para el uso de etanol en la intoxicación

Cuadro 23-1

Genes de los fenotipos intermedios que influyen en el riesgo de trastorno por consumo de alcohol.

FENOTIPO	GENES
Rubor facial después de beber	ALDH2 ADH1B, ADH1C
Impulsividad y desinhibición	GABRA2 ADH4 CHRM2 DRD2, DRD4
Nivel bajo de respuesta al etanol	GABRA1, GABRA6 Promotor 5HTT KCNMA1 Cúmulo CHRN

por metanol. Varios fármacos inhiben el metabolismo del alcohol, como el fomepizol (4-metilpirazol), un inhibidor de la ADH útil en la intoxicación por etilenglicol, y el *disulfiram*, un inhibidor de la ALDH empleado en el tratamiento del alcoholismo.

Aunque las sensaciones de la intoxicación por metanol son en muchas formas similares a las causadas por etanol, son menos intensas y a menudo se retrasan ocho horas o más después del consumo, con progresión aun más lenta si el metanol se tomó junto con etanol. Un volumen de sólo 15 ml de metanol puede causar toxicidad, que incluye ceguera; las dosis mayores de 70 ml pueden causar la muerte. La intoxicación por metanol consiste en cefalea, molestia gastrointestinal y dolor (en parte causado por lesión pancreática), dificultad para respirar, inquietud y visión borrosa acompañada de hiperemia de las papilas ópticas. Es probable que haya acidosis metabólica grave por la acumulación de ácido fórmico y la depresión respiratoria puede ser grave, sobre todo en presencia de coma. Los trastornos visuales son consecuencia de la lesión de las células ganglionares de la retina por el metabolito ácido fórmico, con inflamación subsiguiente, atrofia y posible ceguera bilateral. El cuadro clínico también puede incluir necrosis pancreática.

EFECTOS DEL ETANOL EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS

William Shakespeare describió los efectos farmacológicos agudos de beber etanol en la escena del portero (acto 2, escena 3) de *Macbeth*. El portero, a quien Macduff despierta del sueño causado por el alcohol, explica tres efectos del alcohol y luego lucha con un cuarto efecto que combina los aspectos contradictorios de una confianza desmedida con el daño físico:

> **Portero:** ...y la bebida, señor, es una gran provocadora de tres cosas.
> **Macduff:** ¿Qué tres cosas provoca sobre todo la bebida?
> **Portero:** Pardiez, señor, el coloreamiento de la nariz (*vasodilatación cutánea*), el sueño (*depresión del sistema nervioso central*) y la orina (*una consecuencia de la inhibición de la secreción de la hormona antidiurética* [*vasopresina*]*, exacerbada por la carga de volumen*). En cuanto a la lujuria, señor, la provoca y la desprovoca. Así pues, el mucho beber se puede decir que sea equívoco para la lujuria: la crea y la echa a perder: la pone en marcha y la echa atrás; la anima y la desanima; la hace levantarse y no levantarse (*la imaginación desea lo que el cuerpo cavernoso no puede cumplir*); en conclusión, la enreda llevándola a dormir y con ese engaño, la abandona.[1]

La investigación más reciente ha añadido detalles al recuento de Shakespeare (véanse las adiciones entre paréntesis a las palabras del portero en el párrafo siguiente y a la sección sobre sistemas orgánicos más adelante en este capítulo), pero las consecuencias más notables del consumo recreativo de etanol están bien resumidas por el gregario y locuaz portero, cuyo regocijado y diabólico comportamiento demuestra las influencias frecuentes de las concentraciones modestas del etanol en el sistema nervioso central (SNC).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Aunque el público a menudo considera las bebidas alcohólicas como estimulantes, el etanol es un depresor del SNC. El consumo de cantidades moderadas de etanol, igual que la de otros depresores como los barbitúricos y benzodiacepinas, puede tener efectos ansiolíticos y desinhibir el comportamiento con un amplio intervalo de dosis. Los signos individuales de intoxicación alcohólica varían desde un estado afectivo expansivo y vivaz, hasta cambios anímicos descontrolados y explosiones emocionales que pueden ser violentos. Con la intoxicación alcohólica más grave casi siempre se afecta la función del SNC y al final prevalece una condición de anestesia general. Sin embargo, existe un pequeño margen entre las acciones anestésicas y los efectos letales (casi siempre por depresión respiratoria).

El alcoholismo crónico induce tolerancia, dependencia y deseos intensos por la sustancia. El alcoholismo se caracteriza por el consumo compulsivo a pesar de las claras consecuencias sociales y médicas nocivas. Es una enfermedad progresiva y el daño cerebral por el alcoholismo contribuye a las deficiencias en el funcionamiento cognitivo y el juicio que se observa en los alcohólicos. El alcoholismo es una causa sustancial de demencia en Estados Unidos. El alcoholismo crónico produce encogimiento del cerebro por la pérdida de materia blanca y materia gris. Además de la pérdida de tejido cerebral, el alcoholismo reduce el metabolismo cerebral y luego de este estado hipometabólico se observa un rebote con aumento del metabolismo durante la desintoxicación. La magnitud del declive metabólico depende de los años de consumo y la edad de los pacientes.

Acciones del etanol en las vías y señalización neuroquímicas. El etanol afecta todos los sistemas cerebrales. Los cambios en las vías neurales son simultáneos y con frecuencia hay interacciones entre las alteraciones. Una complicación adicional para describir los efectos en el SNC es la rápida adaptación al etanol observada en el cerebro, por lo que los efectos agudos de la primera dosis de etanol a menudo son contrarios a las consecuencias neuroquímicas de la administración repetida y de las observadas durante la caída de las concentraciones de etanol y los síndromes de absti-

[1] Nota del traductor: de la traducción de José María Valverde, 1994.

nencia. El alcohol trastorna el balance entre las influencias excitadoras e inhibidoras en el cerebro, lo que causa ansiólisis, ataxia y sedación. Esto ocurre por la intensificación de la neurotransmisión inhibidora o el antagonismo de la neurotransmisión excitadora. La 12a. edición del texto original de esta obra resume la investigación que explica los efectos del etanol en varios conductos iónicos y los sistemas de transducción de señales de los neurotransmisores que alteran la excitabilidad neuronal en el SNC.

Consumo de etanol y función del SNC. Las dosis altas de etanol pueden interferir con la codificación de recuerdos, lo que genera amnesia anterógrada, a menudo conocida como *amnesia alcohólica*; las personas afectadas son incapaces de recordar parte o la totalidad de las experiencias ocurridas durante el periodo de consumo excesivo. El consumo de grandes cantidades de alcohol puede acompañarse de apnea del sueño, sobre todo en los sujetos dependientes de etanol de mayor edad; es probable que esto sea reflejo del efecto del etanol en la respiración, así como de los efectos relajantes de la sustancia. Los efectos transitorios del consumo excesivo de alcohol en el SNC que producen la resaca (el síndrome del "día siguiente" con cefalea, sed, náusea y alteración cognitiva) quizá reflejen mecanismos similares a los de la abstinencia alcohólica leve, deshidratación y acidosis leve.

El alcoholismo crónico aumenta la probabilidad de desarrollar *demencia alcohólica*. Los signos de las deficiencias cognitivas y la atrofia cerebral observada poco después de un periodo de consumo intenso a menudo se revierten después de varias semanas o meses de abstinencia. La deficiencia de tiamina que puede acompañar al consumo excesivo de etanol contribuye a los síndromes de Wernicke-Korsakoff. Es posible que 3% de los varones y mujeres dependientes de alcohol refieran alucinaciones auditivas transitorias e ilusiones paranoides semejantes a la esquizofrenia que comienzan durante periodos de intoxicación intensa; es probable que todos estos síndromes psiquiátricos mejoren notablemente luego de varios días a un mes de abstinencia.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

El consumo de etanol superior a tres bebidas estándar al día aumenta el riesgo de infartos de miocardio y accidente vascular cerebral hemorrágicos. Esto incluye un incremento de seis veces en el riesgo de coronariopatía, aumento en el riesgo de arritmias y una tasa elevada de insuficiencia cardiaca congestiva. Las causas son complejas y las observaciones se complican por ciertos efectos positivos de las pequeñas cantidades de etanol.

Efectos cardiovasculares y en las lipoproteínas séricas. En Francia, el riesgo de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) es relativamente bajo a pesar del consumo de grandes cantidades de grasas saturadas (la "paradoja francesa"). Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo difundido de vino (20 a 30 g de etanol al día) es uno de los factores que confieren un efecto cardioprotector, lo que produce un descenso de 10 a 40% en el riesgo de cardiopatía coronaria en comparación con los abstemios. En contraste, el consumo diario de mayores cantidades de alcohol eleva la incidencia de falla cardiovascular por causas no coronarias, como arritmias, miocardiopatía y accidente vascular cerebral hemorrágico, lo que contrarresta los efectos provechosos del alcohol en las arterias coronarias.

Un posible mecanismo por el cual el etanol puede reducir el riesgo de CHD es por sus efectos en los lípidos sanguíneos. Los cambios en las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas, sobre todo el aumento en la lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*, capítulo 31), se relacionan con los efectos protectores del etanol. La HDL se une con el colesterol y los regresa al hígado para su eliminación o reprocesamiento, lo que reduce la concentración de colesterol tisular. Por tanto, es posible que el incremento en el colesterol-HDL inducido por el etanol contrarreste la acumulación de colesterol en las paredes arteriales, lo que disminuye el riesgo de infarto. Existen dos subfracciones de HDL, HDL_2 y HDL_3. La concentración elevada de HDL_2 (y quizá también de HDL_3) se relaciona con menor riesgo de infarto de miocardio. Las concentraciones de ambas subfracciones aumentan después del consumo de alcohol y disminuyen cuando éste cesa. Las apolipoproteínas A-I y A-II son constituyentes de HDL. Los individuos que consumen grandes cantidades de alcohol diario tienen concentraciones altas de las apolipoproteínas A-I y A-II. En contraste, hay reportes de concentraciones bajas de apolipoproteína(a) sérica después del consumo agudo de alcohol. Los niveles altos de apolipoproteína(a) se vinculan con un riesgo más alto de ateroesclerosis.

Todas las formas de bebidas alcohólicas confieren protección cardiaca. Es probable que los flavonoides que contiene el vino tinto (y el jugo de uva roja) tengan un efecto antiaterógeno adicional al proteger a la lipoproteína de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) del daño oxidativo. El consumo de alcohol también se relaciona con concentraciones altas del activador de plasminógeno hístico (una enzima que disuelve coágulos), menores concentraciones de fibrinógeno e inhibición de la activación plaquetaria.

Hipertensión. El consumo excesivo de alcohol puede elevar la presión sanguínea diastólica y sistólica. El consumo > 30 g de alcohol al día (> 2 bebidas estándar) se relaciona con un aumento de 1.5 a 2.3 mmHg en las presiones sanguíneas diastólica y la sistólica.

Arritmias cardiacas. El alcohol prolonga el intervalo QT, alarga la repolarización ventricular e intensifica la estimulación simpática. Las arritmias cardiacas relacionadas con el consumo crónico de alcohol incluyen taquicardia

supraventricular, fibrilación auricular y aleteo auricular. Cerca de 15 a 20% de los casos de fibrilación auricular idiopática pueden inducirse con el consumo crónico de etanol.

Miocardiopatía. El alcohol deprime la contractilidad cardiaca y causa miocardiopatía. La ecocardiografía demuestra hipocinesia global. Casi la mitad de todos los pacientes con miocardiopatía idiopática son dependientes del alcohol. La miocardiopatía inducida por alcohol tiene mejor pronóstico si los pacientes son capaces de suspender su consumo. Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar este trastorno que los varones.

Accidente vascular cerebral. Los estudios clínicos indican una mayor incidencia de apoplejía hemorrágica e isquémica en personas que beben > 40 a 60 g de alcohol al día. Los factores etiológicos propuestos incluyen:

- Arritmias cardiacas inducidas por alcohol y formación de trombos.
- Presión sanguínea alta por alcoholismo crónico y degeneración subsiguiente de las arterias cerebrales.
- Aumentos agudos en la presión sanguínea sistólica y alteraciones en el tono arterial cerebral.
- Traumatismo cefálico.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

El alcoholismo crónico y diario se relaciona con disminución de la fuerza muscular, incluso cuando se ajustan otros factores como la edad, consumo de nicotina y enfermedad crónica. El consumo de grandes cantidades de alcohol también puede causar daño irreversible al músculo, lo que se refleja por el notable aumento en la actividad de creatina cinasa en el plasma. Las biopsias musculares de los alcohólicos también revelan menores reservas de glucógeno y actividad reducida de la piruvato cinasa. Casi 50% de los bebedores crónicos tiene evidencia de atrofia de las fibras tipo II. La mayoría de los pacientes con alcoholismo crónico tiene evidencia de miopatía esquelética similar a la miocardiopatía alcohólica.

TEMPERATURA CORPORAL

El consumo de etanol causa una sensación de calor porque esta sustancia aumenta el flujo sanguíneo cutáneo y gástrico. También puede haber incremento de la transpiración. Por tanto, se pierde calor con más rapidez y la temperatura corporal interna desciende. Después del consumo de grandes cantidades de etanol, el mecanismo central regulador de la temperatura se deprime y la caída en la temperatura corporal puede ser pronunciada. La acción del alcohol en el descenso de la temperatura corporal es mayor y más peligrosa cuando la temperatura ambiental es baja. Los estudios de muertes por hipotermia sugieren que el alcohol es un factor de riesgo sustancial en estos casos.

DIURESIS

El alcohol inhibe la liberación de la vasopresina (hormona antidiurética) de la glándula hipófisis posterior, lo que intensifica la diuresis. Los alcohólicos que suspenden el consumo de etanol experimentan un aumento en la liberación de vasopresina, con la consecuente retención de agua, además de hiponatremia por dilución.

SISTEMA DIGESTIVO

Esófago. El alcohol es uno de los múltiples factores relacionados con la disfunción esofágica. El etanol también se relaciona con el desarrollo de reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, rotura traumática del esófago, desgarros de Mallory-Weiss y cáncer esofágico. En comparación con los sujetos que no fuman ni beben, los pacientes dependientes de alcohol que fuman tienen un riesgo 10 veces mayor de cáncer esofágico. Las concentraciones bajas de alcohol inducen pocos cambios en la función esofágica, pero en presencia de concentraciones elevadas, la peristalsis y el tono del esfínter esofágico inferior disminuyen. Los pacientes con esofagitis por reflujo crónico pueden responder a los inhibidores de la bomba de protones y la abstinencia de alcohol.

Estómago. El consumo excesivo de alcohol puede interrumpir la barrera mucosa gástrica y causar gastritis aguda y crónica. Al parecer, el etanol estimula las secreciones gástricas porque estimula los nervios sensitivos en la mucosa bucal y gástrica, lo que induce la liberación de gastrina e histamina. Las bebidas que contienen más de 40% de alcohol también tienen un efecto tóxico directo en la mucosa gástrica. Los síntomas clínicos incluyen dolor epigástrico que se alivia con antiácidos o antagonistas del receptor H_2 para histamina. El alcohol intensifica la evolución clínica y la gravedad de los síntomas ulcerosos. Parece que tiene efecto sinérgico con *Helicobacter pylori* para retrasar la cicatrización.

Intestinos. Muchos alcohólicos tienen diarrea crónica como consecuencia de la malabsorción en el intestino delgado. Es probable que las fisuras rectales y el *prurito anal* a menudo relacionados con el consumo excesivo de alcohol se relacionen con la diarrea crónica. La diarrea se produce por cambios estructurales y funcionales en el intestino delgado; las vellosidades de la mucosa intestinal se aplanan y las cantidades de enzimas digestivas muchas veces se reducen. Con frecuencia, estos cambios son reversibles después de un periodo de abstinencia.

Páncreas. El consumo excesivo de alcohol es la causa más frecuente de pancreatitis aguda y crónica en Estados Unidos. La pancreatitis alcohólica aguda se caracteriza por inicio súbito de dolor abdominal, náusea, vómito y aumento en la concentración sérica o urinaria de enzimas pancreáticas. Por lo general, el tratamiento incluye reemplazo de líquidos

intravenosos, a menudo con succión nasogástrica, y analgésico opioide. La causa probable de la pancreatitis aguda es el efecto metabólico tóxico del alcohol en las células acinares pancreáticas. La pancreatitis crónica se trata mediante reposición de las deficiencias endocrinas y exocrinas que causa la insuficiencia pancreática. El desarrollo de hiperglucemia a menudo requiere insulina para controlar la glucemia (capítulo 43). A veces son necesarias cápsulas de enzimas pancreáticas que contienen lipasa, amilasa y proteasas para corregir la malabsorción (capítulo 46).

Hígado. El etanol tiene efectos hepáticos nocivos relacionados con la dosis que incluyen infiltración de grasa del hígado, hepatitis y cirrosis. La acumulación de grasa en el hígado es un fenómeno inmediato y puede ocurrir en personas sanas después del consumo de cantidades relativamente pequeñas de etanol. Esta acumulación se debe a la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico y la oxidación de la grasa, en parte debido a la síntesis de NADH excesivo derivado de la actividad de ADH y ALDH (figura 23-1). La fibrosis, resultado de la necrosis del tejido y la inflamación crónica, es la causa de la cirrosis alcohólica. El alcohol puede afectar de manera directa las células estelares en el hígado; el alcoholismo crónico se relaciona con transformación de las células estelares en células productoras de colágena semejantes a miofibroblastos, lo que resulta en depósito de colágena alrededor de las vénulas hepáticas terminales. El rasgo histológico característico de la cirrosis alcohólica es la formación de cuerpos de Mallory, que se consideran relacionados con la alteración del citoesqueleto intermedio. La toxicidad causada por paracetamol (capítulos 4, 6 y 34) se relaciona con cirrosis alcohólica como resultado de los incrementos inducidos por el alcohol en la producción microsómica de metabolitos tóxicos del paracetamol.

VITAMINAS Y MINERALES

Los alcohólicos a menudo tienen deficiencias nutricionales por la disminución de la ingestión, absorción o utilización anormal de los nutrimentos. Es probable que la neuropatía periférica, psicosis de Korsakoff y encefalopatía de Wernicke que se observan en los alcohólicos se deban a deficiencias de las vitaminas del complejo B (sobre todo tiamina). El retinol y el etanol compiten por el metabolismo a través de ADH; por tanto, en los alcohólicos debe vigilarse con cuidado la complementación con vitamina A cuando consumen alcohol para evitar la hepatotoxicidad por retinol. El alcoholismo crónico causa estrés oxidativo al hígado por la generación de radicales libres, lo que contribuye a la lesión hepática. Los efectos antioxidantes del tocoferol α (vitamina E) pueden aminorar parte de esta toxicidad alcohólica en el hígado. El consumo crónico de alcohol se ha implicado en la osteoporosis. La administración aguda de etanol induce un decremento inicial en las concentraciones de la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y Ca^{2+}, seguido por un aumento de rebote en la PTH que no restaura la concentración normal de Ca^{2+}.

FUNCIÓN SEXUAL

A pesar de la creencia difundida de que el alcohol puede intensificar las actividades sexuales, casi siempre se observa lo contrario. Muchas drogas de las que se abusa, incluido el alcohol, causan desinhibición que al principio intensifica la libido. Tanto el consumo agudo como el crónico de alcohol pueden causar impotencia en los varones. Las concentraciones altas de etanol en sangre disminuyen la estimulación sexual, aumentan el periodo de latencia hasta la eyaculación y reducen el placer orgásmico. La incidencia de impotencia puede ser de hasta 50% en pacientes con alcoholismo crónico. Además, muchos alcohólicos crónicos desarrollan atrofia testicular y declive de la fecundidad. La enfermedad hepática se acompaña de ginecomastia por el aumento en la respuesta celular al estrógeno y por el metabolismo acelerado de la testosterona. Muchas mujeres alcohólicas se quejan de disminución de la libido, menor lubricación vaginal y alteraciones en el ciclo menstrual. Sus ovarios a menudo son pequeños y carentes de desarrollo folicular. Algunos datos sugieren que las tasas de fecundidad son menores entre las mujeres alcohólicas.

EFECTOS HEMÁTICOS E INMUNITARIOS

El consumo crónico de alcohol se relaciona con varias formas de anemia, incluidas anemias microcítica, macrocítica, normocrómica y sideroblástica inducida por alcohol. La anemia sideroblástica secundaria al alcohol responde al reemplazo de vitamina B_6. El consumo de alcohol también se relaciona con trombocitopenia reversible, aunque es raro que las cifras de plaquetas sean < 20 000/mm^3. El alcohol también afecta los granulocitos y linfocitos. Las consecuencias incluyen leucopenia, alteración de los subgrupos de linfocitos, decremento en la mitogénesis de células T y cambios en la síntesis de inmunoglobulinas. En algunas personas, la migración leucocítica reducida hacia las regiones inflamadas puede explicar en parte la baja resistencia de los alcohólicos a algunos tipos de infección (p. ej., neumonía por *Klebsiella*, listeriosis y tuberculosis). Los estudios *in vitro* con linfocitos humanos sugieren que el alcohol suprime la función de los linfocitos T CD4.

INTOXICACIÓN ETÍLICA AGUDA

Los signos de intoxicación típicos de la depresión del SNC se observan en la mayoría de las personas después de dos o tres bebidas, el efecto más prominente se produce en el periodo con la BEN máxima, ~ 30 a 60 min después del consumo con el estómago vacío. Estos síntomas incluyen una sensación inicial de estimulación (quizá por amortiguación de los sistemas inhibidores del SNC), aturdimiento, relajación muscular y juicio alterado. Las concentraciones sanguíneas más altas (~ 80 mg/100 ml o ~ 17 mM)

causan dificultad para hablar, incoordinación, marcha inestable y posibles alteraciones en la atención; las concentraciones entre 80 y 200 mg/100 ml (~ 17 a 43 mM) se relacionan con labilidad más intensa del estado de ánimo y deficiencias cognitivas más marcadas, incluso acompañadas de agresividad y amnesia anterógrada (amnesia alcohólica). La concentración sanguínea de etanol > 200 mg/100 ml causa nistagmo y la persona se duerme sin pretenderlo; las concentraciones de 300 mg/100 ml (~ 65 mM) o mayores pueden causar caída de los signos vitales, coma y muerte. Es probable que todos estos síntomas se intensifiquen y ocurran con una BEC más baja cuando el etanol se toma junto con otros depresores del SNC (p. ej., diazepam o benzodiacepinas similares), o con cualquier droga o fármaco que pueda causar somnolencia e incoordinación.

Muchos factores, como el peso y la composición corporal, y el ritmo de absorción del tubo digestivo, determinan la concentración de etanol en la sangre después del consumo de una cantidad determinada del mismo. En promedio, el consumo de tres bebidas estándar (42 g de etanol) con el estómago vacío alcanza una concentración sanguínea máxima de 67 a 92 mg/100 ml en varones. Después de una comida mixta, la máxima concentración sanguínea alcanzada con tres bebidas es de 30 a 53 mg/100 ml en varones. En personas con función hepática normal, el etanol se metaboliza a un ritmo de una bebida estándar cada 60 a 90 min. En mujeres con menor tamaño corporal y menor masa corporal magra (menor volumen de distribución de etanol), el consumo equivalente podría producir concentraciones 30 a 50% más altas, en promedio.

El coma diabético, la intoxicación por drogas, accidentes cardiovasculares y fracturas de cráneo pueden confundirse con intoxicación alcohólica. En la sospecha de intoxicación alcohólica, el olor en el aliento puede ser engañoso porque existen otras causas de olor semejante al del consumo de alcohol. Es necesario medir la concentración sanguínea de alcohol para confirmar la presencia o ausencia de intoxicación alcohólica.

El tratamiento de la intoxicación alcohólica aguda se basa en la gravedad de la depresión respiratoria y del SNC. Los pacientes con evidencia de depresión respiratoria deben intubarse para proteger la vía respiratoria y proporcionar asistencia ventilatoria. Es preciso lavar el estómago. Como el etanol es del todo miscible en agua, puede extraerse de la sangre mediante hemodiálisis. La intoxicación etílica aguda no siempre se acompaña de coma y la observación cuidadosa es el tratamiento principal. La atención usual incluye observación del paciente en la sala de urgencias durante 4 a 6 h, mientras se metaboliza el alcohol consumido. La concentración sanguínea de etanol descenderá en ~ 15 mg/100 ml cada hora. Sin embargo, debe tenerse mucha cautela cuando se administren sedantes a personas que consumieron una cantidad excesiva de otro depresor del SNC, como etanol, debido a los efectos sinérgicos.

USOS CLÍNICOS DEL ETANOL

La administración generalizada de etanol se limita al tratamiento de la intoxicación por alcohol metílico y etilenglicol. El consumo de metanol conduce a la síntesis de sus metabolitos, formaldehído y ácido fórmico (figura 23-1). El ácido fórmico causa daño nervioso; sus efectos en la retina y el nervio óptico pueden causar ceguera. El tratamiento consiste en bicarbonato de sodio para corregir la acidosis, hemodiálisis y la administración de etanol, que enlentece la síntesis de formato mediante la competencia con el metanol por el metabolismo mediante la deshidrogenasa alcohólica.

El alcohol deshidratado puede inyectarse en la proximidad de los nervios o ganglios simpáticos para aliviar el dolor crónico derivado de la neuralgia del trigémino, carcinoma inoperable y otros trastornos. También se han usado inyecciones epidurales, subaracnoideas y lumbares paravertebrales de etanol para el dolor inoperable. Por ejemplo, las inyecciones paravertebrales lumbares de etanol pueden destruir los ganglios simpáticos y así inducir vasodilatación, aliviar el dolor y favorecer la curación de lesiones en pacientes con enfermedad vascular de las extremidades inferiores.

TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y CONSUMO CRÓNICO DE ETANOL

La *tolerancia* se define como una respuesta conductual o fisiológica reducida a la misma dosis de etanol (capítulo 24). Se detecta una notable tolerancia aguda poco después de la administración de etanol. La tolerancia aguda puede demostrarse mediante la medición del daño conductual con las mismas BEC en la rama ascendente de la fase de absorción de la curva BEC-tiempo (minutos después del consumo) y en la rama descendente de la curva, mientras la BEC se reduce por el metabolismo (una o más horas después de la ingestión). La alteración conductual y las sensaciones de la intoxicación son mucho mayores con una BEC determinada en la rama ascendente que en la rama descendente de la curva. También existe una tolerancia crónica que desarrolla el bebedor consuetudinario. En contraste con la tolerancia aguda, la crónica a menudo tiene un componente metabólico por la inducción de enzimas metabolizadoras de etanol.

La *dependencia física* se demuestra mediante la generación de un síndrome de abstinencia cuando se termina el consumo de alcohol. Los síntomas y la gravedad dependen de la cantidad y duración del consumo de alcohol, e incluyen trastorno del sueño, activación del sistema nervioso autónomo (simpático), temblores y en los casos graves, convulsiones. Además, después de dos o más días de abstinencia algunas personas experimentan *delirium tremens*,

caracterizado por alucinaciones, delirio, fiebre y taquicardia. Otro aspecto de la dependencia es el deseo intenso y el comportamiento de búsqueda de la sustancia, a menudo llamada *dependencia psicológica*.

ETIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL Y LA FUNCIÓN DE LOS GENES

Los factores ambientales y culturales que contribuyen al consumo de alcohol incluyen estrés, patrones de consumo de alcohol en la cultura o grupo de una persona, disponibilidad de alcohol y actitudes hacia la embriaguez. Estas fuerzas no biológicas contribuyen quizá en 70 a 80% de la decisión inicial de beber, y al menos en 40% de la transición del consumo de alcohol a los problemas relacionados con éste y a los trastornos por consumo del mismo. Por consiguiente, ~ 60% de la susceptibilidad a los trastornos por consumo de etanol se deben a factores hereditarios (cuadro 23-1).

Los polimorfismos en las enzimas que metabolizan el alcohol parecen explicar por qué algunas poblaciones (sobre todo asiáticas) están protegidas del alcoholismo. Esto se atribuye a las diferencias genéticas en las enzimas que metabolizan el alcohol y el aldehído. En particular, las variantes genéticas de ADH con actividad intensa y las variantes de ALDH con actividad baja protegen contra el consumo excesivo de alcohol, quizá porque en las personas con estas variantes, el consumo de etanol produce acumulación de acetaldehído, que tiene diversos efectos desagradables. En contraste con estas variantes genéticas, hay pocos datos consistentes sobre los genes causantes de un riesgo más alto de alcoholismo. Un mecanismo genético vinculado con un riesgo mayor de trastornos por consumo de alcohol y otras drogas opera a través de la característica (o fenotipo) intermedia de impulsividad y desinhibición. Los polimorfismos identificados incluyen dos variaciones de los receptores $GABA_A$; una variación en ADH4 que se cree vinculada con características de la personalidad, y un gen del receptor colinérgico muscarínico, CHRM2.

Otro fenotipo se relaciona con una respuesta baja al etanol. Se hizo una identificación tentativa de las contribuciones genéticas al nivel de respuesta de dos subunidades de $GABA_A$, un polimorfismo en la región promotora del transportador 5HT que se relaciona con concentraciones más bajas de 5HT en el espacio sináptico, un polimorfismo de la subunidad α del conducto para K^+ KCNMA1 y una variante del receptor nicotínico para acetilcolina que también se relaciona con un mayor riesgo de tabaquismo y las consecuencias de esto. El alcoholismo antisocial se ha vinculado con polimorfismos de varios receptores 5HT.

EFECTOS TERATÓGENOS: SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

Los niños nacidos de madres alcohólicas presentan un patrón común de morfología anormal distintiva conocida como *síndrome alcohólico fetal* (FAS, *fetal alcohol syndrome*). El diagnóstico del FAS casi siempre se basa en la identificación de una tríada de anomalías en el recién nacido:

- Un conjunto de anomalías craneofaciales.
- Disfunción del SNC.
- Detención del crecimiento prenatal y posnatal.

También es probable que conforme el niño crece se hagan evidentes trastornos auditivos, del lenguaje y aprendizaje. Los niños que no cumplen todos los criterios para el diagnóstico de FAS sí muestran deficiencias físicas y mentales consistentes con un fenotipo parcial, llamado *efectos alcohólicos fetales* [(FAE), *fetal alcohol effects*] o *trastornos del neurodesarrollo relacionados con alcohol*. El FAS se ve en hijos de ~ 5% de las mujeres alcohólicas. Se cree que la incidencia de FAS está entre 0.5 a 1 por cada 1 000 nacidos vivos en la población estadounidense general, con tasas de hasta 2 a 3 por cada 1 000 entre los afroamericanos y los nativos estadounidenses.

Las anomalías craneofaciales observadas a menudo en el diagnóstico de FAS consisten en un patrón de microcefalia, filtrum largo y liso, acortamiento de fisuras palpebrales, aplanamiento de la parte media de la cara y epicanto. Las imágenes por resonancia magnética demuestran reducción en el volumen de los ganglios basales, cuerpo calloso, cerebro y cerebelo. El consumo de alcohol en el primer trimestre del embarazo se relaciona con anomalías craneofaciales. La disfunción del SNC consecuente a la exposición intrauterina al alcohol se manifiesta como hiperactividad, deficiencia de atención, retraso mental y dificultades para el aprendizaje. El FAS es la causa más frecuente de retraso mental prevenible en países occidentales, los niños afectados siempre tienen calificaciones más bajas que sus coetáneos en diversas pruebas de coeficiente intelectual. Aunque la evidencia no es concluyente, se sugiere que incluso el consumo moderado de alcohol (dos bebidas al día) en el segundo trimestre de embarazo se relaciona con alteración del desempeño académico del niño a los seis años de edad. También es probable que la edad materna sea un factor. Las embarazadas mayores de 30 años que beben alcohol imponen mayores riesgos a sus hijos que las mujeres más jóvenes que consumen cantidades semejantes de alcohol. Además de los riesgos de FAS o FAE para el niño, el consumo excesivo de alcohol entre las embarazadas, sobre todo en el primer trimestre, aumenta mucho la probabilidad de aborto espontáneo.

Cuadro 23-2

Fármacos orales para el tratamiento del abuso de alcohol.

FÁRMACO	DOSIS USUAL	MECANISMO/EFECTO
Disulfiram	250 mg/día (intervalo 125 a 500 mg/día)	Inhibe la ALDH con ↑ consecuente del acetaldehído después de beber. La abstinencia se refuerza para evitar la reacción adversa resultante.
Naltrexona	50 mg/día	Antagonista del receptor opioide μ; se cree que ↓ el consumo porque ↓ las sensaciones reconfortantes y ↓ la urgencia por alcohol.
Acamprosato	666 mg 3 veces al día	Antagonista débil de receptores NMDA, activador de receptores $GABA_A$; puede ↓ los síndromes de abstinencia leve prolongados, ↓ la "necesidad" de alcohol.

FARMACOTERAPIA DEL ALCOHOLISMO

En la actualidad hay tres fármacos aprobados en Estados Unidos para el tratamiento del alcoholismo: disulfiram, naltrexona y acamprosato (cuadro 23-2). El disulfiram tiene un largo historial de empleo, pero ha caído en desuso por sus efectos farmacológicos secundarios y los problemas con la observancia terapéutica del paciente. La naltrexona y el acamprosato se introdujeron en fecha más reciente. El objetivo de estos fármacos es ayudar al paciente a mantener la abstinencia.

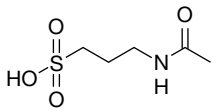
NALTREXONA

La naltrexona, un antagonista del receptor opioide μ, tiene una estructura química relacionada con la naloxona, un antagonista muy selectivo del receptor opioide, pero su biodisponibilidad oral es mayor y su efecto es más prolongado. En un principio, estos fármacos se usaron en el tratamiento de la sobredosis y dependencia de opioides por su capacidad para contrarrestar todos los efectos de éstos (capítulos 18 y 24). Hay evidencia de que la naltrexona bloquea la activación por el alcohol de las vías dopaminérgicas en el cerebro consideradas críticas para la gratificación.

La naltrexona ayuda a mantener la abstinencia porque reduce la urgencia por beber y aumenta el control cuando ocurre un "desliz". No es una "cura" para el alcoholismo y no previene la recaída en todos los pacientes. La naltrexona funciona mejor cuando se usa junto con alguna forma de tratamiento psicosocial, como la terapia cognitiva conductual. Casi siempre se administra después de la desintoxicación y se administra en dosis de 50 mg/día durante varios meses. Es importante la observancia del régimen para asegurar el valor terapéutico de la naltrexona, lo que ha resultado ser un problema para algunos pacientes. La reacción adversa más frecuente de la naltrexona es la náusea, que es más frecuente en mujeres y cede si el paciente se abstiene de beber alcohol. Cuando se administra en dosis excesivas, la naltrexona causa daño hepático. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o hepatitis aguda y sólo debe usarse después de consideración cuidadosa en pacientes con enfermedad hepática. El **nalmefeno** es otro antagonista opioide con varias ventajas sobre la naltrexona, incluida su mayor biodisponibilidad oral, efecto más prolongado y falta de toxicidad hepática dependiente de la dosis.

ACAMPROSATO

El acamprosato (*N*-acetilhomotaurina) es un análogo del GABA.

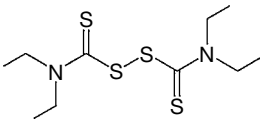


ACAMPROSATO

Varios estudios doble ciego controlados con placebo demostraron que el acamprosato (1.3 a 2 g/día) disminuye la frecuencia del consumo alcohólico y reduce la recaída en los alcohólicos abstinentes; además parece tener eficacia similar a la naltrexona. Por lo general, el acamprosato es tolerable para los pacientes, la diarrea es la principal reacción adversa. El fármaco se somete a metabolismo mínimo en el hígado, se excreta sobre todo por vía renal y tiene semivida de eliminación de 18 h después de la administración oral. El uso concomitante de disulfiram parece aumentar la eficacia del acamprosato, sin que se observen interacciones farmacológicas secundarias.

DISULFIRAM

El *disulfiram* (disulfuro de tetraetiltiuram) es una sustancia relativamente no tóxica cuando se administra sola, pero inhibe la actividad de la ALDH y si se consume etanol, eleva la concentración sanguínea de acetaldehído cinco a 10 veces en comparación con un sujeto que no recibió disulfiram.



DISULFIRAM

Después de la administración de disulfiram, las formas citosólica y mitocondrial de ALDH se desactivan de manera irreversible, por lo que la concentración de acetaldehído se eleva. Es improbable que el disulfiram sea el causante por sí mismo de la desactivación enzimática *in vivo*; varios metabolitos del fármaco, en especial el diatiltiometilcarbamato, funcionan como inhibidores del sustrato suicida de la ALDH *in vitro*. Estos metabolitos alcanzan concentraciones significativas en el plasma después de la administración de disulfiram.

El consumo de alcohol en las personas tratadas antes con disulfiram produce signos y síntomas intensos de intoxicación por acetaldehído. En cinco a 10 min, la cara se siente caliente, poco después adquiere un rubor escarlata. Conforme la vasodilatación se extiende por el cuerpo, se perciben pulsaciones intensas en la cabeza y cuello, también es probable que haya cefalea pulsátil. El sujeto experimenta dificultades respiratorias, náusea, vómito abundante, transpiración, sed, dolor torácico, hipotensión sustancial, síncope ortostático, inquietud marcada, debilidad, vértigo, visión borrosa y confusión. El rubor facial se sustituye por palidez; la presión sanguínea puede caer hasta niveles de choque. El consumo incluso de cantidades pequeñas de alcohol puede causar reacciones alarmantes en las personas tratadas con disulfiram. Por tanto, el uso de éste como agente terapéutico no está libre de peligro y sólo debe intentarse bajo supervisión médica y de enfermería cuidadosa. Los pacientes deben aprender a evitar las formas ocultas de alcohol, como en salsas, vinagre fermentado, jarabes para la tos e incluso lociones para después de afeitarse y lociones para masajes de espalda.

El disulfiram nunca debe administrarse hasta que el paciente se haya abstenido de beber alcohol durante 12 h, por lo menos. En la fase inicial del tratamiento se administra una dosis máxima de 500 mg durante una o dos semanas. La dosis de mantenimiento subsiguiente varía entre 125 y 500 mg al día, según la tolerancia a los efectos farmacológicos secundarios. A menos que cause sedación prominente, la dosis diaria debe tomarse por la mañana, el momento en el que la determinación por no beber debe ser más fuerte. La sensibilización al alcohol puede tardar hasta 14 días después de la última administración de disulfiram por la lentitud con la que se restaura la ALDH.

El disulfiram y sus metabolitos inhiben muchas enzimas con grupos sulfhidrilo cruciales, por lo que tiene un amplio espectro de efectos biológicos. Inhibe las CYP hepáticas y por tanto, interfiere con el metabolismo del difenilhidantoinato, clordiazepóxido, barbitúricos, warfarina y otros fármacos. Por lo general, el disulfiram es innocuo por sí solo, pero puede causar erupciones semejantes al acné, urticaria, laxitud, temblor, inquietud, cefalea, mareo, un gusto metálico o semejante al ajo y trastornos gastrointestinales ligeros. También hay reportes de neuropatías periféricas, psicosis y cetosis.

OTROS FÁRMACOS

El **ondansetrón**, un antagonista del receptor $5HT_3$ y antiemético (capítulo 13 y 46), reduce el consumo de etanol en animales de laboratorio y en la actualidad se prueba en humanos. Los hallazgos preliminares sugieren que el ondansetrón es efectivo en el tratamiento de individuos alcohólicos de inicio precoz, que responden poco a la terapia psicosocial sola, aunque no parece que este fármaco funcione bien en otros tipos de alcohólicos. La administración de ondansetrón reduce la cantidad de alcohol consumido, sobre todo entre los bebedores que consumen < 10 bebidas al día. También disminuye los efectos subjetivos del etanol en seis de las 10 escalas medidas, incluido el deseo de beber, pero no tiene efecto en la farmacocinética del etanol.

El **topiramato**, un fármaco usado en el tratamiento de trastornos convulsivos (capítulo 21), parece útil en el tratamiento de la dependencia alcohólica. En comparación con un grupo placebo, los pacientes que tomaron topiramato alcanzaron más días de abstinencia y menor deseo intenso de alcohol. No se comprende bien el mecanismo de acción del topiramato, pero es distinto del de otros fármacos usados en el tratamiento de la dependencia (p. ej., antagonistas opioides), lo que sugiere que podría proporcionar una estrategia nueva y única para la farmacoterapia del alcoholismo.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 24 Drogadicción

Desde hace tiempo, la terminología usada para discutir la dependencia, abuso y adicción a las drogas es confusa. La confusión deriva del hecho de que el uso repetido de ciertos medicamentos prescritos puede producir cambios neuroplásticos que generan dos estados anormales distintivos. El primero es la *dependencia* o dependencia "física", desarrollada cuando existe una adaptación farmacológica progresiva al compuesto que causa tolerancia. En el estado de tolerancia, la repetición de la misma dosis del medicamento produce un efecto menor. Si el fármaco se suspende de manera súbita, se produce un síndrome de abstinencia en el que las respuestas de adaptación ya no tienen la oposición del fármaco. La aparición de síntomas de abstinencia es el signo más importante de la dependencia "física". La *adicción*, el segundo estado anormal causado por el uso repetido de una sustancia, sólo ocurre en una minoría de los que inician su empleo; la adicción conduce progresivamente al consumo compulsivo y descontrolado del fármaco.

La adicción puede definirse como una forma de memoria de adaptación anómala. Comienza con la administración de sustancias (p. ej., cocaína) o comportamientos (p. ej., la emoción de una apuesta) que activan de manera directa e intensa los circuitos de gratificación del cerebro. La activación de estos circuitos motiva el comportamiento normal y la mayoría de las personas disfrutan la experiencia sin sentirse obligados a repetirla. Para algunos (~ 16% de los que prueban la cocaína), la experiencia produce fuertes relaciones condicionadas con indicios ambientales que señalan la disponibilidad del fármaco o el comportamiento. El individuo se siente atraído a la repetición compulsiva de la experiencia enfocado en el placer inmediato a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo y el descuido de importantes responsabilidades sociales. Es importante distinguir entre dependencia y adicción porque a los pacientes con dolor a veces se les priva del medicamento opioide adecuado sólo porque mostraron evidencia de tolerancia o presentan síntomas de abstinencia cuando el fármaco se suspende o reduce en forma súbita.

ORÍGENES DE LA DEPENDENCIA A UNA SUSTANCIA

La mayoría de los que inician el uso de fármacos no se convierten en adictos. Muchas variables operan al mismo tiempo para influir en la probabilidad de que un consumidor inicial de un fármaco pierda el control y desarrolle una adicción. Estas variables pueden organizarse en tres categorías: sustancia (fármaco), hospedador (consumidor) y ambiente (cuadro 24-1).

VARIABLES DE LA SUSTANCIA (FÁRMACO O DROGA). *Refuerzo* se refiere a la capacidad de las drogas para producir efectos que determinan que el consumidor desee tomarlas otra vez. Cuanto más potente sea el refuerzo de una droga, mayor es la probabilidad de que se abuse de ella. Las propiedades de refuerzo de las drogas se relacionan con su capacidad para incrementar la actividad neuronal en áreas críticas del encéfalo (capítulo 14). La cocaína, la anfetamina, el etanol, los opioides, los canabinoides y la nicotina aumentan con seguridad las concentraciones de dopamina (DA) en el líquido extracelular en el estriado ventral, en particular en la región del núcleo accumbens. En cambio, las drogas que bloquean los receptores de DA suelen producir sensaciones desagradables, es decir, *efectos disfóricos*. A pesar de los hallazgos que indican una fuerte correlación, no se ha establecido una relación causal entre la dopamina y la euforia-disforia, y otros hallazgos subrayan la participación de la serotonina (5HT), glutamato, norepinefrina (NE), opioides endógenos y ácido γ-aminobutírico (GABA) en el reforzamiento de los efectos de los fármacos.

La *carga de abuso* de una droga se intensifica por la rapidez del inicio de su efecto. Cuando se mastican hojas de coca, la cocaína se absorbe despacio y esto produce concentraciones sanguíneas bajas de cocaína con pocos o ningún problema conductual. El crack, que se vende de manera ilegal a un precio bajo (uno a tres dólares EUA por dosis), es cocaína alcaloide (base libre) que es fácil de vaporizar mediante el calentamiento. La simple inhalación de los vapores produce concentraciones sanguíneas comparables a las obtenidas con la cocaína intravenosa, por la extensa superficie de absorción hacia la circulación pulmonar después de inhalarla. Por tanto, la inhalación de cocaína crack es mucho más adictiva que el mascar, beber o aspirar cocaína. El riesgo de desarrollar adicción entre los que prueban la nicotina es casi dos veces mayor que para los que consumen por primera vez cocaína (cuadro 24-2). Esto no implica que la carga de adicción farmacológica de la nicotina sea dos veces mayor que la de la cocaína, sino que existen otras variables incluidas en los factores del hospedador y en las condiciones ambientales que influyen en el desarrollo de la adicción.

VARIABLES DEL HOSPEDADOR (CONSUMIDOR). En general, los efectos de las drogas varían entre las personas. Los polimorfismos génicos que codifican enzimas que participan en la absorción, el metabolismo y la excreción, así

Cuadro 24-1

Múltiples variables simultáneas que afectan el inicio y la continuación del abuso de drogas y la adicción.

Sustancia (droga)

Disponibilidad
Costo
Pureza/potencia
Modo de administración:
- Masticación (absorción por mucosa oral)
- Gastrointestinal
- Intranasal
- Subcutánea e intramuscular
- Intravenosa
- Inhalación

Rapidez de acción y terminación de los efectos (farmacocinética: combinación de sustancia y hospedero).

Hospedador (consumidor)

Herencia
- Tolerancia innata.
- Rapidez de desarrollo de tolerancia adquirida.
- Posibilidad de experimentar intoxicación como placer.

Metabolismo del fármaco (ya se tienen datos de la nicotina y el alcohol).
Síntomas psiquiátricos.
Experiencias/expectativas previas.
Propensión a conducta de toma de riesgos.

Ambiente

Medio social.
Actitudes de la comunidad.
- Influencia de compañeros, modelos a imitar.

Disponibilidad de otros refuerzos (fuentes de placer o recreación).
Oportunidades de empleo o educación.
Estímulos condicionados: los indicios ambientales se relacionan con drogas después del uso repetido en el mismo ambiente.

Cuadro 24-2

Dependencia entre consumidores, 1990-1992.

SUSTANCIA	UTILIZADO ALGUNA VEZ[a] (%)	ADICCIÓN (%)	RIESGO DE ADICCIÓN (%)
Tabaco	75.6	24.1	31.9
Alcohol	91.5	14.1	15.4
Drogas ilícitas	51.0	7.5	14.7
Cannabis	46.3	4.2	9.1
Cocaína	16.2	2.7	16.7
Estimulantes	15.3	1.7	11.2
Ansiolíticos	12.7	1.2	9.2
Analgésicos	9.7	0.7	7.5
Psicodélicos	10.6	0.5	4.9
Heroína	1.5	0.4	23.1
Inhalantes	6.8	0.3	3.7

[a] Los porcentajes de personas que alguna vez lo utilizaron y los de adicción son los de la población general. El riesgo de adicción es específico para la droga indicada y se refiere al porcentaje que satisface los criterios para adicción entre quienes comentaron haber utilizado la sustancia cuando menos una vez (o sea, cada valor en la columna 4 se obtuvo mediante la expresión del número de la columna 3 como porcentaje del número de la columna 2, sujeto a errores por redondeo).
Fuente: Anthony J.C. et al. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and the inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. Exp Clin Psychopharmacol, 1994, 2:244-268.

como en las respuestas mediadas por receptores, pueden contribuir a los diferentes grados de refuerzo o euforia que se observan entre las personas (capítulos 6 y 7).

La tolerancia innata al alcohol puede ser un rasgo biológico contribuyente al desarrollo del alcoholismo (capítulo 23). Mientras que la tolerancia innata aumenta la vulnerabilidad al alcoholismo, el metabolismo alterado puede *proteger* al sujeto contra éste (capítulo 23). De igual manera, las personas que heredan un gen relacionado con el metabolismo lento de la nicotina experimentan efectos desagradables cuando empiezan a fumar y se dice que tienen menor probabilidad de volverse dependientes de la nicotina.

Los trastornos psiquiátricos constituyen otra categoría de variables del hospedador. Las personas con ansiedad, depresión, insomnio e incluso timidez pueden encontrar que ciertas drogas los alivian. Sin embargo, los aparentes efectos benéficos son transitorios y el uso repetido de la droga puede conducir a la tolerancia y al final, al consumo compulsivo y descontrolado de la sustancia. Aunque los síntomas psiquiátricos son frecuentes entre los drogadictos que buscan tratamiento, la mayoría de esos síntomas inicia *después* que el sujeto comenzó el abuso de drogas. Por tanto, las drogas de abuso parecen producir más síntomas psiquiátricos de los que alivian.

VARIABLES AMBIENTALES. El inicio y la continuación del uso de drogas ilegales al parecer influyen de manera importante por normas sociales y presiones de amigos.

FENÓMENOS FARMACOLÓGICOS

TOLERANCIA. La tolerancia, la respuesta más común al consumo repetido de la misma droga, puede definirse como la disminución de la respuesta a la droga, después de administraciones repetidas. En la figura 24-1 se muestra una curva de dosis y respuesta idealizada para una droga administrada. A medida que aumenta la dosis de la droga, se incrementa el efecto observado de la misma. Sin embargo, con el uso repetido de la droga, la curva se desvía a la derecha (tolerancia). Existen muchas formas de tolerancia y es probable que se deriven de múltiples mecanismos.

Se desarrolla tolerancia a algunos efectos de la droga con mucho más rapidez que a otras acciones de la misma. Por ejemplo, se presenta más rápido tolerancia a la euforia producida por opioides, como la heroína, y los adictos tienden a incrementar su dosis a fin de experimentar nuevamente la "embriaguez evasiva". En contraste, la tolerancia a los efectos gastrointestinales (GI) de los opiáceos se desarrolla con mayor lentitud. La discrepancia entre la tolerancia a los efectos euforizantes (rápidos) y las acciones en funciones vitales (lentas), como la respiración y la presión arterial, pueden conducir a sobredosis potencialmente mortales.

Tolerancia innata se refiere a la falta de sensibilidad a una droga, determinada genéticamente, que se observa la primera vez que se administra la droga. La ***tolerancia adquirida*** puede dividirse en tres tipos principales: farmacocinética, farmacodinámica y aprendida e incluye tolerancia aguda, inversa y cruzada. ***Tolerancia farmacocinética, o de distribución***, se refiere a un cambio en la distribución o el metabolismo de una droga después de administraciones repetidas, de tal manera que una dosis determinada produce una concentración sanguínea más baja que la que causó la misma dosis en la exposición inicial. El mecanismo más frecuente es el aumento en la velocidad del metabolismo del fármaco. Por ejemplo, los barbitúricos estimulan la síntesis de concentraciones altas de citocromos P (CYP) hepáticos, lo que deriva en el retiro y degradación más rápida de los barbitúricos circulantes.

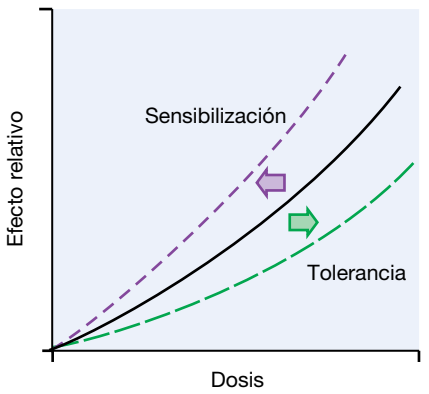


Figura 24-1 *Cambios en la curva de dosis y respuesta con la tolerancia y la sensibilización.* Con la tolerancia, hay una desviación de la curva a la derecha, de tal manera que se requieren dosis más altas que las iniciales para lograr los mismos efectos. Con la sensibilización, la curva se desvía a la izquierda, de manera que con una dosis determinada se obtiene un mayor efecto que el obtenido después de la dosis inicial.

La ***tolerancia farmacológica*** se refiere a los cambios adaptativos que ocurrieron en los sistemas afectados por el fármaco, por lo que es menor la respuesta a una concentración determinada del fármaco. Los ejemplos incluyen cambios inducidos por el fármaco en la densidad de receptores o la eficiencia de acoplamiento del receptor con las vías de transducción de la señal (capítulo 3).

La ***tolerancia aprendida*** se refiere a la reducción en los efectos de un fármaco debido a los mecanismos compensatorios adquiridos por las experiencias previas. Un tipo de tolerancia aprendida se llama *tolerancia conductual*. Un ejemplo frecuente es el aprendizaje para caminar en una línea recta, a pesar de la alteración motora causada por la intoxicación alcohólica. En la intoxicación intensa se pierde la tolerancia conductual y las deficiencias quedan en evidencia.

La ***tolerancia condicionada*** (tolerancia situacional específica) se desarrolla cuando se emparejan indicios ambientales o situaciones de manera consistente con la administración de una droga. Cuando un fármaco influye en el balance homeostático porque causa sedación y cambios en la presión sanguínea, frecuencia del pulso, actividad intestinal, etc., casi siempre existe una reacción refleja o adaptación para mantener el *statu quo*. Si un fármaco siempre se toma en presencia de señales ambientales específicas (p. ej., el olor de la preparación de la droga o la visión de la jeringa), estos indicios empiezan a predecir los efectos del fármaco y comienzan las adaptaciones, lo cual impedirá la manifestación completa de los efectos de la sustancia (o sea, causa tolerancia). Este mecanismo sigue los principios clásicos (de Pavlov) del aprendizaje y genera tolerancia a la droga en las circunstancias en las que esta tolerancia se "espera".

La ***tolerancia aguda*** se refiere al desarrollo rápido de tolerancia con el uso repetido en una sola ocasión, como en una "parranda". Por ejemplo, las dosis repetidas de cocaína a lo largo de varias horas producen una disminución en la respuesta a las dosis subsiguientes de la droga durante ese evento. Esto es lo contrario a la *sensibilización*, que se observa con un esquema de administración intermitente. La ***sensibilización* o *tolerancia inversa*** se refiere al aumento en la respuesta con la repetición de la misma dosis del fármaco. La sensibilización produce una desviación a la izquierda de la curva de dosis-respuesta (figura 24-1). En contraste con la tolerancia aguda durante una juerga, la sensibilización requiere un intervalo más prolongado entre las dosis, casi siempre ~ 1 día. La sensibilización puede presentarse con estimulantes como la cocaína o la anfetamina. La ***tolerancia cruzada*** ocurre cuando la administración repetida de una droga en una categoría determinada confiere tolerancia no sólo a esa droga, sino también a las otras de la misma categoría estructural y mecánica. Es importante comprender la tolerancia cruzada en el tratamiento médico de personas con dependencia a alguna droga.

La *desintoxicación* es una forma de tratamiento para la dependencia a una droga que incluye administrar dosis cada vez menores de la droga, para prevenir síntomas de abstinencia y de esa manera liberar al paciente de la dependencia. La desintoxicación puede lograrse con cualquier medicación de la misma categoría que la droga que inició la dependencia. Por ejemplo, los consumidores de heroína también son tolerantes a sus opioides. Por tanto, la desintoxicación de los sujetos dependientes de heroína puede hacerse con cualquier medicamento que active los receptores opioides.

DEPENDENCIA FÍSICA. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación (tolerancia) producida por un reajuste de los mecanismos homeostáticos, en respuesta al uso repetido de una droga. Una persona que se encuentra en este estado de adaptación o dependencia física, requiere de la administración continua de la droga a fin de conservar su función normal. Si se suspende súbitamente el suministro de la droga, hay otro desequilibrio y los sistemas afectados deben pasar por un proceso de reajuste a un nuevo equilibrio sin la droga.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA. El desarrollo de un síndrome de abstinencia cuando se suspende la administración de la droga, es la única prueba real de dependencia física. Los signos y síntomas de abstinencia se presentan cuando se suspende súbitamente la administración de la droga en una persona con dependencia física. Los síntomas de abstinencia tienen, cuando menos, dos orígenes:

- Retiro de la droga de dependencia.
- Hiperexcitación del SNC por la readaptación a la ausencia de la droga de dependencia.

En la amplitud y duración del síndrome de abstinencia tienen una gran importancia las variables farmacocinéticas. Los síntomas de abstinencia son característicos de una categoría determinada de drogas y tienden a ser opuestos a los efectos originales que producía la droga antes que se desarrollara tolerancia. La tolerancia, la dependencia física y la abstinencia son fenómenos biológicos. Ellas son consecuencias naturales del uso de la droga y pueden producirse en animales de experimentación y en cualquier ser humano que toma ciertos medicamentos en forma repetida. Estos síntomas no implican en sí mismos que el individuo tenga abuso o adicción. *Los pacientes que toman medicamentos con indicaciones médicas apropiadas y en las dosis correctas pueden aún mostrar tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia si se suspende el fármaco de forma súbita y no de manera gradual.*

ASPECTOS CLÍNICOS

Es común el abuso de combinaciones de drogas. Se dispone con tanta facilidad del alcohol que de hecho se combina con todas las otras categorías. Al parecer, algunas combinaciones se consumen por sus efec-

tos interactivos. Cuando se atienden pacientes que presentan signos de sobredosis o abstinencia, el médico debe conocer estas posibles combinaciones porque cada droga tal vez requiera un tratamiento específico.

DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ETANOL. Más de 90% de los adultos estadounidenses refieren una experiencia con el etanol (a menudo llamado "alcohol"). El etanol se clasifica como un depresor porque causa sedación y sueño. Sin embargo, los efectos iniciales del alcohol, sobre todo en dosis bajas, a menudo se perciben como estimulación por la supresión de los sistemas inhibidores (capítulo 23). El consumo abundante de etanol genera el desarrollo de tolerancia y dependencia física suficiente para definir un síndrome de abstinencia alcohólica (cuadro 24-3).

Tolerancia, dependencia física y abstinencia. Los síntomas de intoxicación leve por alcohol varían de una persona a otra. Algunos experimentan incoordinación motora y somnolencia. Otros se estimulan, al principio. Conforme aumenta la concentración sanguínea, los efectos sedantes aumentan hasta llegar al coma y la muerte con concentraciones alcohólicas altas. La tolerancia innata al alcohol varía mucho de un sujeto a otro y se relaciona con los antecedentes familiares de alcoholismo. La experiencia con el alcohol puede producir mayor tolerancia (tolerancia adquirida), de tal manera que en alcohólicos que no parecen muy sedados es posible encontrar concentraciones sanguíneas extremadamente altas (300 a 400 mg/100 ml). En estos casos, la dosis mortal no aumenta de manera proporcional con la dosis sedante y en consecuencia disminuye el margen de seguridad (índice terapéutico).

Los grandes consumidores de alcohol adquieren tolerancia y también desarrollan un estado de dependencia física. Ello suele conducir al consumo matutino para restablecer las concentraciones sanguíneas de alcohol que disminuyeron durante la noche. El síndrome de abstinencia de alcohol suele depender de la cuantía de la dosis diaria promedio y por lo general se "trata" reanudando el consumo de alcohol. Con frecuencia se experimentan síntomas de abstinencia, pero por lo general no son graves ni ponen en peligro la vida hasta que se presentan aunados a otros problemas, como infección, traumatismo, desnutrición o desequilibrio electrolítico. Cuando se tienen estas complicaciones, es probable que se presente el síndrome de *delirium tremens*.

La adicción alcohólica produce tolerancia cruzada a otros sedantes como las benzodiacepinas. Esta tolerancia actúa en alcohólicos en abstinencia, pero cuando están consumiendo alcohol, se añaden los efectos sedantes del alcohol a los de otros sedantes. Ello es en particular cierto con las benzodiacepinas, que son seguras en sobredosis cuando se administran solas, pero pueden ser mortales combinadas con alcohol. El uso prolongado de alcohol y otros sedantes conlleva depresión y el riesgo de suicidio. Se ha informado déficit cognitivo en alcohólicos estudiados mientras están sobrios. Este déficit suele mejorar con la abstinencia. El deterioro más grave de la memoria reciente se relaciona con daño cerebral específico causado por carencias nutricionales comunes en alcohólicos (por ejemplo, carencia de tiamina). Las complicaciones médicas del abuso y dependencia del alcohol incluyen enfermedad hepática, enfermedad cardiovascular, efectos endocrinos, efectos gastrointestinales y desnutrición, además de las disfunciones del CNS descritas antes. El etanol cruza con facilidad la barrera placentaria y produce el síndrome de alcoholismo fetal, una causa mayor de retraso mental (capítulo 23).

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Desintoxicación. Aunque casi todos los casos leves de abstinencia de alcohol nunca buscan asistencia médica, los casos graves requieren una valoración general; atención de la hidratación y los electrólitos; vitaminas, en especial dosis altas de tiamina, y un medicamento sedante que tenga tolerancia cruzada con el alcohol. A fin de bloquear o disminuir los síntomas que se describen en el cuadro 24-3, puede utilizarse una benzodiacepina de acción corta como oxazepam a dosis de 15 a 30 mg cada 4 a 6 h, según la etapa y gravedad de la abstinencia; algunas autoridades recomiendan una benzodiacepina de acción prolongada a menos que haya deterioro hepático comprobado. Se ha demostrado que los anticonvulsivos como la carbamazepina son efectivos en la abstinencia alcohólica, pero no tanto como las benzodiacepinas.

Farmacoterapia. La desintoxicación es el primer paso del tratamiento. El objetivo del tratamiento de largo plazo es la abstinencia completa y esto se logra sobre todo con estrategias conductuales. El disulfiram (Antabuse, capítulo 23) se ha usado en algunos programas que enfocan los esfuerzos conductuales en la ingestión del medicamento. El disulfiram bloquea la aldehído deshidrogenasa, lo que ocasiona la acumulación de acetaldehído, que produce una desagradable reacción de rubor cuando se ingiere alcohol. El conocimiento de esta reacción desagradable ayuda al paciente a resistirse al consumo de alcohol. Sin embargo, no se ha encontrado que el disulfiram sea efectivo en estudios clínicos controlados porque muchos pacientes dejan de tomarlo.

La naltrexona (REVIA, capítulo 23) es un antagonista del receptor opioide que bloquea las propiedades de reforzamiento del alcohol. La administración crónica de naltrexona disminuye la tasa de recaídas en el consumo de alcohol. Funciona mejor en combinación con programas terapéuticos conductuales que alientan la observancia de la medicación y la abstinencia alcohólica. Ahora existe una formulación de depósito con duración de 30 días (Vivitrol); mejora mucho la observancia terapéutica. El acamprosato (Campral) es un inhibidor competitivo del receptor para

glutamato, del tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (cuadro 23-2). Al parecer, el fármaco normaliza la neurotransmisión mal regulada asociada al consumo crónico de etanol, por lo que atenúa uno de los mecanismos que conducen a la recaída (capítulo 23).

BENZODIACEPINAS. Las benzodiacepinas se usan sobre todo para el tratamiento de trastornos por ansiedad e insomnio (capítulos 15 y 17). Al considerar su uso difundido, el abuso intencional de las benzodiacepinas de prescripción es relativamente frecuente. La proporción de pacientes que se vuelven tolerantes aumenta después de varios meses de uso y la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco causa síntomas de abstinencia (cuadro 24-4).

Puede ser difícil distinguir los síntomas de abstinencia de la reaparición de los síntomas de ansiedad, para los que la benzodiacepina se prescribió en un principio. Algunos pacientes incrementan su dosis con el paso del tiempo por el desarrollo definitivo de la tolerancia a los efectos sedantes. Sin embargo, los beneficios ansiolíticos parecen continuar mucho después de la tolerancia a los efectos sedantes. Más aún, estos pacientes continúan tomando el medicamento durante años siguiendo las instrucciones médicas sin incrementar la dosis y pueden funcionar con gran efectividad en tanto tomen la benzodiacepina. Los enfermos con antecedentes de problemas por abuso de alcohol o de otras drogas tienen un riesgo mayor de abuso de benzodiacepinas y rara vez, si acaso, deben tratarse con estos medicamentos por tiempo prolongado.

Intervenciones farmacológicas. Si los pacientes que se tratan médicamente con benzodiacepinas durante mucho tiempo desean suspender su medicamento, es probable que el proceso requiera meses de disminuciones graduales de las dosis. Pueden presentarse síntomas de abstinencia durante esta destoxificación ambulatoria, pero en la mayoría de los enfermos son leves. Si regresan los síntomas de ansiedad, puede prescribirse un medicamento no benzodiacepínico como la buspirona. Algunas autoridades recomiendan cambiar a una benzodiacepina con semivida prolongada durante la desintoxicación, otros recomiendan los anticonvulsivos carbamazepina y fenobarbital. Los pacientes que han tomado dosis bajas de benzodiacepinas por años casi nunca tienen efectos farmacológicos secundarios. El flumazenilo, antagonista específico del receptor para benzodiacepina, es útil en el tratamiento de la sobredosis y para revertir los efectos de las benzodiacepinas de efecto prolongado usadas en la anestesia.

Los sujetos que abusan de altas dosis de benzodiacepinas casi siempre requieren desintoxicación en el hospital. A menudo, el abuso de benzodiacepina es parte de una dependencia combinada, involucrando alcohol, opioides y cocaína. La desintoxicación puede ser un problema farmacológico clínico complejo que requiere del conocimiento de la farmacocinética de cada fármaco. Una estrategia para la desintoxicación completa es enfocarse en el fármaco depresor del SNC y mantener constante por un tiempo el componente opioide con una dosis baja de metadona. Puede usarse una benzodiacepina de acción prolongada, como diazepam o clorazepato (Tranxene, otros) o un barbitúrico de acción prolongada, como fenobarbital, para evitar los síntomas de abstinencia del sedante. Después de la desintoxicación, para prevenir la recaída, es necesario un programa de rehabilitación ambulatorio de largo plazo similar al tratamiento para el alcoholismo. No se han identificado medicamentos útiles en la rehabilitación de los sujetos que abusan de los sedantes, pero si existen trastornos psiquiátricos específicos, como la depresión o la esquizofrenia, se requieren los fármacos adecuados.

Cuadro 24-3

Síndromes de abstinencia de alcohol.

Deseo vehemente de alcohol
Temblor, irritabilidad
Náuseas
Alteración del sueño
Taquicardia
Hipertensión
Sudación
Deformación perceptual
Convulsiones (de 6 a 48 h después del último consumo)
Alucinaciones visuales (en ocasiones auditivas o táctiles) (12 a 48 h después del último consumo)
Delirium tremens (48 a 96 h después del último consumo; raro en la abstinencia no complicada)
- Agitación grave, confusión
- Fiebre, sudación profusa
- Taquicardia, pupilas dilatadas
- Náuseas, diarrea

Cuadro 24-4

Síndromes de abstinencia de benzodiacepinas.

Después del uso de dosis moderadas
Ansiedad, agitación
Aumento de la sensibilidad a la luz y el ruido
Parestesias, sensaciones extrañas
Calambres musculares
Sacudidas mioclónicas
Alteración del sueño
Mareos
Después del uso de dosis altas
Convulsiones
Delirio

BARBITÚRICOS. Los problemas de abuso de barbitúricos se parecen, en muchos aspectos, al abuso de benzodiacepinas.

El tratamiento del abuso y adicción a los barbitúricos debe ser manejado en forma similar a las intervenciones para el abuso de alcohol y benzodiacepinas. Como los fármacos de esta categoría a menudo se prescriben como hipnóticos para pacientes que se quejan de insomnio, los médicos deben estar conscientes de los problemas que pueden surgir cuando se suspende un hipnótico y de posibles causas de insomnio tratables por otros medios. Con frecuencia, el insomnio es un síntoma de algún problema crónico subyacente, como la depresión o la disfunción respiratoria. La prescripción de fármacos sedantes puede cambiar la fisiología del sueño con tolerancia subsecuente a estas acciones del medicamento. Cuando se suspende el sedante, hay un efecto de rebote con empeoramiento del insomnio. Este insomnio inducido por medicamentos requiere desintoxicación mediante disminuciones graduales de las dosis.

NICOTINA

La nicotina y los agentes para cesar el tabaquismo se describen en el capítulo 11. Debido a que la nicotina proporciona el refuerzo para el consumo de cigarrillos, que es la causa más común de mortalidad y enfermedades factibles de prevenir en Estados Unidos, es sin la menor duda la droga que produce dependencia más peligrosa. Aunque > 80% de quienes fuman expresa el deseo de renunciar a ello, cada año sólo 35% intenta suspenderlo y menos de 5% tiene éxito en los intentos para suprimirlo sin ayuda.

La adicción a los cigarrillos (nicotina) es influenciada por múltiples variables**.** La nicotina misma produce refuerzo; quienes la utilizan la comparan con estimulantes como la cocaína o la anfetamina, aunque sus efectos son de mucha menor magnitud. Si bien hay muchos consumidores casuales de alcohol y cocaína, pocos individuos que consumen cigarrillos lo hacen en una cantidad lo bastante pequeña (menos o igual a cinco cigarrillos/día) para evitar dependencia. La nicotina se absorbe con facilidad a través de piel, mucosas y pulmones. La vía pulmonar produce efectos en el SNC detectables en tan poco tiempo como siete segundos. Así, cada aspiración proporciona un refuerzo definido. Con 10 aspiraciones por cigarrillo, quienes fuman una cajetilla diaria refuerzan el hábito 200 veces al día.

El *reforzamiento negativo* se refiere a los beneficios obtenidos con la terminación de un estado desagradable. En los fumadores dependientes, la urgencia para fumar se relaciona con la concentración sanguínea baja de nicotina, el fumar es una forma de alcanzar cierta concentración de nicotina y así evitar los síntomas de abstinencia (cuadro 24-5). El estado de ánimo deprimido (trastorno distímico, trastorno afectivo) se relaciona con dependencia a la nicotina, pero no se sabe si la depresión predispone a un sujeto a iniciar el consumo de tabaco o si la depresión se desarrolla durante el curso de la dependencia a la nicotina.

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS. El síndrome de abstinencia de nicotina puede aliviarse con el tratamiento de reemplazo de nicotina, disponible con prescripción o sin ella (p. ej., goma de mascar, pastillas parche transdérmico y otros). Los distintos métodos de administración de nicotina producen distintas concentraciones sanguíneas durante periodos variables (figura 24-2). Estos métodos suprimen los síntomas de abstinencia de la nicotina. Aunque esto ayuda a que más fumadores logren la abstinencia, la mayoría vuelve a fumar después de semanas o meses. Una preparación de liberación sostenida del antidepresivo bupropión (capítulo 15) mejora las tasas de abstinencia entre los fumadores y se mantiene como una alternativa útil. El rimonabant es un agonista inverso del receptor canabinoide CB_1 que mejora las tasas de abstinencia y reduce el aumento de peso que se observa a menudo en los ex fumadores, pero se relaciona con síntomas depresivos y neurológicos. La vareniclina, un agonista parcial del subtipo $\alpha_4\beta_2$ del receptor nicotínico acetilcolínico, mejora las tasas de abstinencia, pero conlleva el riesgo de desarrollar ideas suicidas. En el capítulo 11 se describe la farmacología de la vareniclina.

OPIOIDES

Los opioides se utilizan para el tratamiento del dolor (capítulo 18). Algunos de los mecanismos del SNC que reducen la percepción de dolor también producen un estado de bienestar o euforia. Por esta razón, también se consumen drogas opioides sin prescripción médica con el propósito de obtener los efectos en el ánimo.

Cuadro 24-5

Síntomas de abstinencia de nicotina.

Irritabilidad, inapetencia, hostilidad
Ansiedad
Ánimo disfórico o deprimido
Dificultad de concentración
Inquietud
Bradicardia
Aumento del apetito o del peso

La heroína es el opioide del que frecuentemente se abusa. En Estados Unidos no existe un abastecimiento legal de heroína para uso clínico, pero se dispone ampliamente de esta droga en el mercado ilícito. En muchas ciudades grandes de Estados Unidos, aumentó la pureza de la heroína que se vende en la calle de ~ 4 mg de heroína por bolsa de 100 mg (límites: 0 a 8 mg; el resto es relleno, como quinina) a una pureza de 45 a 75%, y algunas muestras con resultados tan altos como 90%. Este aumento en la pureza ha incrementado el nivel de dependencia física entre los adictos a la heroína. Los consumidores que interrumpen el consumo regular desarrollan síntomas de abstinencia más graves. Los formulaciones más potentes pueden fumarse o administrarse por vía nasal (aspirarse), lo que vuelve accesible el consumo de heroína a personas que no se insertarían una aguja en las venas.

TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA. La inyección de una solución de heroína produce una variedad de sensaciones que se describen como calor, gusto, o placer alto e intenso ("impulso") que suele compararse con el orgasmo sexual. Existen algunas diferencias entre los opioides en cuanto a sus efectos agudos y la morfina produce más un efecto de liberación de histamina y la meperidina una mayor excitación o confusión. Sin embargo, en estudios doble ciego, incluso los adictos a opioides, aún con experiencia, no pueden diferenciar entre heroína e hidromorfona. En consecuencia, es posible que la popularidad de la heroína se deba a su disponibilidad en el mercado ilícito y al inicio rápido de sus efectos. Después de la inyección intravenosa, los efectos se inician en menos de un minuto. La heroína tiene una liposolubilidad alta, cruza con rapidez la barrera hematoencefálica y se desacetila en los metabolitos activos 6-monoacetil morfina y morfina. Después de la euforia intensa, que dura de 45 segundos a varios minutos, hay un periodo de sedación y tranquilidad ("somnolencia") que perdura hasta una hora. Los efectos de la heroína desaparecen en 3 a 5 h, según la dosis. Los consumidores experimentados pueden inyectarse dos a cuatro veces al día. En consecuencia, el heroinómano siempre está oscilando entre estar "eufórico" y sentir el malestar de la abstinencia temprana (figura 24-3). Ello origina muchos problemas en los sistemas homeostáticos regulados, cuando menos en parte, por opioides endógenos.

Basándose en informes de pacientes, se desarrolla tolerancia temprana a los efectos de opioides que producen euforia. También hay tolerancia a las propiedades depresoras respiratorias, analgésicas, sedantes y eméticas. Los heroinómanos tienden a aumentar su dosis diaria, según sus recursos económicos y la disponibilidad de la droga. Incluso en los individuos con una tolerancia muy alta, continúa la posibilidad de sobredosis si se excede esta última. Es probable que ocurra sobredosis cuando la potencia de una muestra de la calle es de improviso alta o se mezcla la heroína con un opioide mucho más potente, como fentanilo.

La adicción a la heroína u otros opioides de acción corta produce alteraciones conductuales y suele tornarse incompatible con una vida productiva. Aparte de los cambios conductuales y el riesgo de sobredosis, el consumo crónico de opioides carece relativamente de efectos tóxicos por sí mismo. No obstante, la tasa de mortalidad entre los consumidores de heroína callejera es muy alta. Los heroinómanos frecuentemente adquieren infecciones bacterianas que producen abscesos cutáneos, endocarditis, infecciones pulmonares —en especial tuberculosis— e infecciones virales que causan hepatitis C y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Los opioides se utilizan con frecuencia combinados con otras drogas. Una combinación común es heroína y cocaína ("bola rápida"). Los consumidores comentan una mejoría de la euforia debido a la combinación y se ha comprobado una interacción, porque la cocaína reduce los signos de abstinencia de opiáceos y la heroína puede disminuir la irritabilidad que se observa en quienes han consumido cocaína durante mucho tiempo.

La primera etapa del tratamiento se enfoca en la dependencia física y consiste en la desintoxicación. El síndrome de abstinencia de opioides (cuadro 24-6) es muy desagradable, pero no pone en peligro la vida. Se inicia en el transcurso de 6 a 12 h de la última dosis de un opioide de acción corta y hasta 72 a 84 h después de un medicamento opioide de acción muy prolongada. La duración e intensidad del síndrome se relacionan con la depuración de la droga individual. La abstinencia de heroína es breve (cinco a 10 días) e intensa. La abstinencia de la metadona se inicia con mayor lentitud y es más prolongada.

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS. Los signos y síntomas de abstinencia de opioides pueden tratarse por tres estrategias farmacológicas diferentes. La *primera estrategia*, y que se utiliza con mayor frecuencia, consiste en cambiar a un medicamento opioide de prescripción y a continuación reducir de manera gradual la dosis. Es conveniente cambiar al paciente de un opioide de acción corta, como la heroína, a uno de acción prolongada como la metadona. La dosis inicial típica de metadona es 20 a 30 mg. La dosis total del primer día puede calcularse según la respuesta, para reducirla luego en 20% al día durante la desintoxicación.

Una *segunda estrategia* para la desintoxicación es con clonidina oral (CATAPRES, otros), un agonista adrenérgico α_2 que disminuye la neurotransmisión adrenérgica del *locus ceruleus*. Muchos de los síntomas autonómicos de la abstinencia opioide derivan de la pérdida de la supresión opioide del sistema del *locus ceruleus* durante el síndrome de abstinencia. La clonidina alivia muchos de los síntomas de la abstinencia opioide, pero no los dolores generalizados ni el deseo intenso por el fármaco. Cuando se usa clonidina para tratar la abstinencia, la dosis debe titularse según la etapa y gravedad de la abstinencia; la hipotensión postural es un efecto colateral frecuente. Una *tercera estrategia* para tratar la abstinencia opioide implica la activación del sistema opioide endógeno sin medicamentos. Las técnicas propuestas incluyen acupuntura y varios métodos de activación del SNC con estimulación eléctrica transcutánea. Aunque en teoría resulta atractiva, esta técnica aún no resulta práctica.

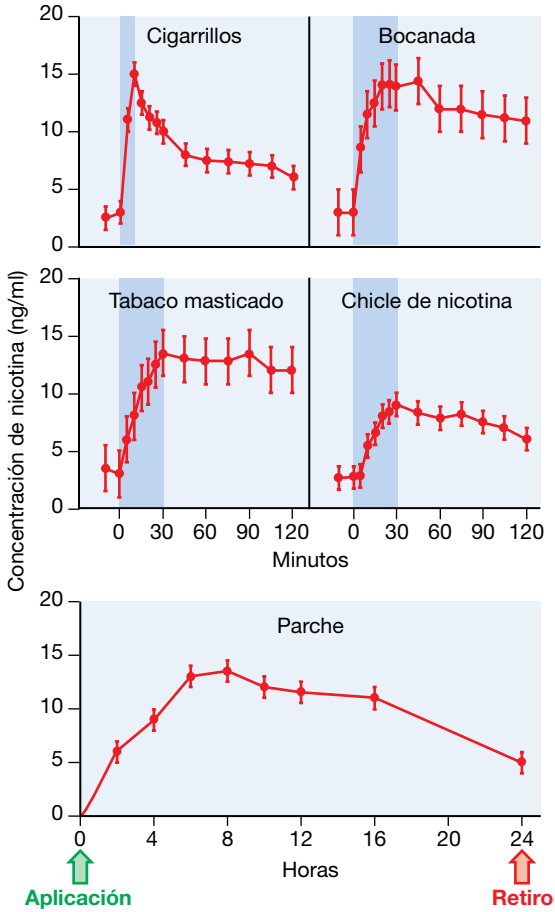


Figura 24-2 *Concentraciones sanguíneas de nicotina con cinco sistemas de suministro diferentes.* Las *áreas sombreadas* (panel superior) indican periodos con suministro de nicotina. Las *flechas* (panel inferior) indican cuándo se colocó y retiró el parche de nicotina. (Con autorización a partir de Benowitz N.L., Porchet H., Sheiner L., Jacob P. III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 44:23-28. Macmillan Publishers Ltd., y Srivastava E.D., Russell M.A., Feyerabend C., *et al.* Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*, 1991, 105:63-68. Springer Science and Business Media).

TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO. Si los pacientes simplemente salen del hospital después de la suspensión de los opioides, es muy probable que regresen pronto al consumo compulsivo de opioide. Muchos factores influyen en la recaída. El síndrome de abstinencia no termina en cinco a siete días; un *síndrome de abstinencia prolongado* (cuadro 24-6) persiste hasta por seis meses. Las mediciones fisiológicas tienden a oscilar como si hubiera un proceso para establecer un nuevo punto de ajuste; durante esta etapa, el tratamiento ambulatorio sin fármacos tiene poca probabilidad de éxito, incluso si el paciente recibió antes un tratamiento intensivo estando protegido de la recaída en un programa residencial.

El tratamiento más exitoso para la adicción a heroína consiste en la estabilización con metadona según las regulaciones estatales y federales. Los pacientes con recaídas repetidas durante el tratamiento no farmacológico pueden transferirse de manera directa a la prescripción de metadona sin desintoxicación. La dosis de metadona debe ser suficiente para prevenir los síntomas de abstinencia durante al menos 24 h. La introducción de buprenorfina, un agonista parcial de los receptores opioides μ (capítulo 18), representa un cambio sustancial en el tratamiento de la adicción a opioides. La suspensión de este fármaco causa síntomas de abstinencia mínimos y tiene baja probabilidad de sobredosis, un efecto prolongado y la capacidad para bloquear los efectos de la heroína. El tratamiento puede llevarse a cabo en el consultorio privado de un médico calificado y no en un centro especial, como es preciso con la metadona. La buprenorfina es activa cuando se administra por vía sublingual, pero también conlleva la posibilidad de disolverse e inyectarse (lo que es abuso). Además existe una combinación de buprenorfina y naloxona (Suboxone). Cuando se toma por

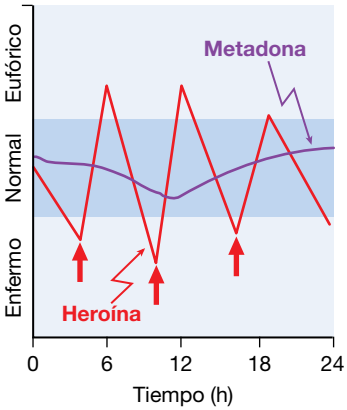


Figura 24-3 *Respuestas comparativas a la heroína y metadona.* Una persona que se inyecta heroína (↑) varias veces al día oscila (*línea roja*) entre sentirse enfermo y sentirse eufórico. En contraste, el paciente con metadona (*línea púrpura*) se mantiene en el intervalo "normal" (*banda azul*) con poca fluctuación después de una dosis al día. Los valores ordinales representan el estado mental y físico del sujeto, no la concentración plasmática del fármaco.

Cuadro 24-6

Características de la abstinencia de opioides.

SÍNTOMAS	SIGNOS
Abstinencia regular	
Deseo vehemente de opioides	Dilatación pupilar
Inquietud, irritabilidad	Sudación
Mayor sensibilidad al dolor	Piloerección ("carne de gallina")
Náuseas, cólicos	Taquicardia
Dolores musculares	Vómitos, diarrea
Ánimo disfórico	Hipertensión arterial
Insomnio, ansiedad	Bostezo
	Fiebre
Abstinencia prolongada	
Ansiedad	Cambios cíclicos del peso, tamaño de las pupilas y sensibilidad del centro respiratorio
Insomnio	
Deseos vehementes de la droga	

vía oral (sublingual), la fracción de naloxona no es efectiva, pero si el paciente abusa del medicamento y se lo inyecta, la naloxona bloquea o disminuye la embriaguez evasiva que puede producir la buprenorfina sola.

TRATAMIENTO POR ANTAGONISTAS. La naltrexona (Revia, otros; capítulo 18) es un antagonista con alta afinidad por el receptor opioide μ; bloquea de manera competitiva los efectos de la heroína y otros agonistas del receptor μ. La naltrexona no satisface los deseos intensos por la droga ni alivia los síntomas de abstinencia prolongados, pero puede usarse después de la desintoxicación en pacientes muy motivados para mantenerse libres de opioides.

COCAÍNA Y OTROS PSICOESTIMULANTES

COCAÍNA. El número de consumidores frecuentes (al menos cada semana) de cocaína en Estados Unidos se ha mantenido estable desde 1991 en ~ 600 000. No todos los consumidores se tornan adictos. Un factor fundamental es la disponibilidad amplia de cocaína relativamente barata en forma de alcaloide (base libre, "crack") adecuada para fumarse, y del clorhidrato para uso nasal o intravenoso. La frecuencia del uso de drogas en varones es alrededor del doble que en mujeres.

Los efectos de refuerzo de la cocaína y sus análogos se correlacionan mejor con su eficacia en el bloqueo del transportador que recupera DA de las sinapsis. Ello conduce a un incremento de la concentración de DA en sitios críticos del encéfalo. Sin embargo, la cocaína también bloquea la recaptación de norepinefrina (NE) y serotonina (5HT) y su uso prolongado produce cambios en estos sistemas neurotransmisores. La farmacología general y el uso medicinal de la cocaína como anestésico local se describen en el capítulo 20. La cocaína produce, dependiendo de la dosis, un aumento en la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea que se acompaña de aumento en la estimulación; una mejora en el desempeño de las tareas de vigilancia y alerta, y una sensación de confianza en uno mismo y bienestar. Las dosis más altas producen euforia, que dura poco y a menudo va seguida del deseo de más droga. Las dosis repetidas pueden causar actividad motora involuntaria, comportamiento estereotipado y paranoia. Los grandes consumidores crónicos se vuelven irritables y tienen un mayor riesgo de comportamiento violento. La $t_{1/2}$ de la cocaína en el plasma es ~ 50 min, pero los consumidores por inhalación (crack) casi siempre desean más cocaína después de 10 a 30 minutos.

La principal vía metabólica incluye la hidrólisis de sus dos grupos éster. La benzoilecgonina, producida por la pérdida del grupo metilo, es el principal metabolito urinario y puede encontrarse en la orina de dos a cinco días después de una "parranda". Como resultado, la prueba de benzoilecgonina es un método válido para detectar el consumo de cocaína; el metabolito es detectable en la orina de los grandes consumidores hasta por 10 días. A menudo se abusa del etanol junto con la cocaína, ya que reduce la irritabilidad que ésta causa. La adicción doble al alcohol y cocaína

es frecuente. Cuando se consumen al mismo tiempo cocaína y alcohol, la cocaína puede transesterificarse hasta cocaetileno, que tiene la misma potencia que la cocaína para bloquear la recaptación de DA.

La adicción es la complicación más frecuente del abuso de cocaína. En general, se tiende a abusar con mucho menor regularidad de los estimulantes que de los opioides, la nicotina y el alcohol. Es mucho más frecuente el consumo en "juergas" que pueden durar horas o días y sólo terminan cuando se agota el suministro de droga.

Toxicidad. Otros riesgos de la cocaína, además de la posibilidad de adicción, incluyen arritmias cardiacas, isquemia miocárdica, miocarditis, disección aórtica, vasoconstricción cerebral y convulsiones. La muerte por traumatismo también se relaciona con el consumo de cocaína. Esta droga puede causar trabajo de parto prematuro y desprendimiento placentario. Hay reportes de que la cocaína produce un orgasmo prolongado e intenso si se consume antes del coito, y los consumidores a menudo participan en actividad sexual compulsiva y promiscua. Sin embargo, el consumo crónico de cocaína reduce el impulso sexual. El consumo crónico también se relaciona con trastornos psiquiátricos que incluyen ansiedad, depresión y psicosis.

Tolerancia, dependencia y abstinencia. En los consumidores intermitentes de cocaína, casi nunca hay sensibilización del efecto eufórico. Por el contrario, los consumidores más experimentados se desensibilizan y, con el tiempo, requieren más cocaína para experimentar euforia, esto es, desarrollan tolerancia. Como la cocaína casi siempre se consume de manera intermitente, incluso los grandes consumidores tienen periodos frecuentes de abstinencia o "caída". Los síntomas de abstinencia entre los consumidores hospitalizados se enlistan en el cuadro 24-7. Los estudios cuidadosos de consumidores de cocaína durante la abstinencia muestran disminución gradual de estos síntomas en una a tres semanas. La depresión residual, frecuente en la abstinencia de cocaína, si es persistente, debe tratarse con antidepresivos (capítulo 15).

Intervenciones farmacológicas. Como la abstinencia de cocaína generalmente es leve, casi nunca es necesario el tratamiento para los síntomas de abstinencia. El principal problema en el tratamiento no es la desintoxicación, sino ayudar al paciente a resistir la urgencia para reanudar el consumo compulsivo de cocaína. Los programas de rehabilitación que incluyen psicoterapia individual y grupal basada en los principios de Alcohólicos Anónimos, y las terapias conductuales basadas en el reforzamiento de los análisis urinarios libres de cocaína, producen una mejoría significativa en la mayoría de los consumidores de cocaína. No obstante, existe un gran interés en encontrar un fármaco que ayude a la rehabilitación de los adictos a cocaína.

ANFETAMINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS. La *anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, metilfenidato* y *dietilpropión* producen efectos subjetivos similares a los de la cocaína.

Las anfetaminas aumentan la DA, NE y 5HT sinápticas, sobre todo mediante la estimulación de la liberación presináptica, más que por bloqueo de la recaptación, como es el caso de la cocaína. La metanfetamina intravenosa o fumada produce un síndrome de abuso/dependencia similar al de la cocaína, aunque el deterioro clínico puede progresar con más rapidez. La adicción a la metanfetamina se ha convertido en un gran problema de salud pública en Estados Unidos. Los tratamientos conductuales y médicos para la adicción a la metanfetamina son semejantes a los empleados para cocaína.

CAFEÍNA. La cafeína, un estimulante leve, es el fármaco psicoactivo consumido con más frecuencia en el mundo. Se encuentra en gaseosas, café, té, cacao, chocolate y muchos fármacos por prescripción y disponibles en mostrador.

La cafeína aumenta un poco la liberación de NE y DA, e intensifica la actividad neural de muchas regiones del cerebro. La cafeína se absorbe en el tubo digestivo, se distribuye con rapidez en todos los tejidos y cruza con facilidad la barrera placentaria. Se cree que muchos de los efectos de la cafeína se producen mediante el antagonismo competitivo en los receptores para adenosina. La adenosina es un neuromodulador (capítulo 14) con estructura semejante a la cafeína. Los ligeros efectos sedantes que se obtienen cuando la adenosina activa subtipos particulares del receptor para adenosina, pueden contrarrestarse con cafeína. Pronto se desarrolla tolerancia a los efectos estimulantes de la cafeína. Por tanto, en estudios controlados, se ha generado un ligero síndrome de abstinencia mediante la suspensión

Cuadro 24-7

Síntomas y signos de abstinencia de cocaína.

Disforia, depresión
Somnolencia, fatiga
Deseos vehementes de cocaína
Bradicardia

Cuadro 24-8

Síndrome de abstinencia de marihuana.

Inquietud
Irritabilidad
Agitación leve
Insomnio
Alteración del trazado electroencefalográfico (EEG) del sueño
Náuseas, cólicos

súbita del consumo de tan sólo una o dos tazas de café al día. La abstinencia de cafeína consiste en sensación de fatiga y sedación. Con el consumo de dosis más altas la abstinencia incluye cefalea y náusea, el vómito es raro.

CANABINOIDES (MARIHUANA)

La planta *cannabis* se ha cultivado durante siglos por sus supuestas propiedades medicinales y psicoactivas. El humo al quemar *cannabis* contiene muchas sustancias químicas, incluyendo 61 diferentes canabinoides identificados. Uno de ellos, el Δ9-tetrahidrocanabinol (Δ-9-THC), produce casi todos los efectos farmacológicos característicos de la marihuana fumada. La mariguana es la droga ilegal de consumo más frecuente en Estados Unidos. Los sistemas de ligando/receptor/señalización de canabinoides endógenos en seres humanos se describen en el capítulo 14.

Los efectos farmacológicos del Δ-9-THC varían con la dosis, vía de administración, experiencia del consumidor, vulnerabilidad a efectos psicoactivos y circunstancias de consumo. La intoxicación con marihuana produce cambios en el estado de ánimo, percepción y motivación, pero el efecto que se busca con mayor frecuencia es el "viaje" y el "enternecimiento". Este efecto es distinto al "viaje" producido por un estimulante o un opiáceo. Los efectos varían con la dosis, pero casi siempre duran ~ 2 h. Durante el "viaje" se afectan las funciones cognitivas, la percepción, el tiempo de reacción, la capacidad de aprendizaje y la memoria. Es probable que la coordinación y el comportamiento de seguimiento permanezcan alterados varias horas después de la percepción del efecto. La marihuana también causa cambios conductuales complejos, como mareo e intensificación del hambre. Puede haber reacciones desagradables, como pánico o alucinaciones, incluso psicosis aguda. Estas reacciones son frecuentes con dosis altas y con la marihuana ingerida, en lugar de fumada. Muchos reportes clínicos sugieren que el consumo de marihuana puede desencadenar la recurrencia de psicosis en personas con antecedente de esquizofrenia. Uno de los supuestos efectos más controversiales de la marihuana es la generación de un "síndrome amotivacional". Este síndrome no es un diagnóstico oficial, pero se ha usado para describir a los jóvenes que abandonan las actividades sociales y muestran poco interés en la escuela, el trabajo u otra actividad dirigida por objetivos. No hay evidencia de que la marihuana dañe las células cerebrales ni cause cambios funcionales permanentes.

La marihuana tiene efectos medicinales, como propiedades antieméticas que alivian los efectos colaterales de la quimioterapia para cáncer. También tiene efectos de relajación muscular, propiedades anticonvulsivas y la capacidad de reducir la presión intraocular elevada del glaucoma. Estos beneficios medicinales se obtienen con el costo de los efectos psicoactivos que a menudo afectan las actividades normales. Por tanto, no hay una ventaja clara de la marihuana sobre los tratamientos convencionales para ninguna de estas indicaciones.

TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA. La tolerancia a la mayoría de los efectos de la marihuana se desarrolla con rapidez, sólo después de unas cuantas dosis, pero también desaparece con rapidez. No se observan síntomas de abstinencia en la población clínica. Los sujetos humanos desarrollan un síndrome de abstinencia cuando reciben dosis orales regulares de la droga (cuadro 24-8). Sin embargo, este síndrome sólo se observa en personas que consumen marihuana diariamente y luego la suspenden de manera repentina. No hay tratamientos específicos para el abuso y adicción a la marihuana. Los grandes consumidores pueden experimentar depresión y, por tanto, pueden responder a los fármacos antidepresivos.

AGENTES PSICODÉLICOS

Existen dos categorías principales de compuestos psicodélicos, indolaminas y fenetilaminas. Los alucinógenos tipo indolamina incluyen LSD, N,N-dimetiltriptamina (DMT) y psilocibina. Las fenetilaminas incluyen mezcalina, dimetoximetlanfetamina (DOM), metilenedioxianfetamina (MDA) y MDMA. Ambos grupos tienen afinidad relativamente alta por los receptores $5HT_2$ (capítulo 13), pero difieren en su afinidad por otros subtipos de los receptores 5HT. Existe una correlación adecuada entre la afinidad relativa de estos compuestos por los receptores $5HT_2$ y su potencia como alucinógenos en seres humanos. Sin embargo, el LSD interactúa con muchos subtipos de receptores en concentraciones nanomolares y no es posible atribuir los efectos psicodélicos a un solo subtipo de receptor 5HT.

LSD. El LSD es el fármaco alucinógeno más potente, tiene efectos psicodélicos significativos con una dosis total de sólo 25 a 50 μg. Este fármaco es > 3 000 veces más potente que la mezcalina. El LSD se vende en el mercado ilegal en diversas formas. Un sistema contemporáneo popular radica en fragmentos de papel del tamaño de una estampilla impregnados con dosis variables de LSD (50 a 300 μg o más).

Los efectos de las drogas alucinógenas son variables, incluso en la misma persona en diferentes ocasiones. El LSD se absorbe con rapidez después de su consumo oral, los efectos se inician en 40 a 60 min, llegan al máximo 2 a 4 h después y regresan de manera gradual al estado basal en 6 a 8 h. Una dosis de 100 μg de LSD produce alteración perceptual y en ocasiones alucinaciones; cambios de ánimo, incluyendo elación, paranoia o depresión; excitación intensa, y a veces una sensación de pánico. Los signos del consumo de LSD incluyen dilatación pupilar, aumento de la presión arterial y el pulso, rubor, salivación, lagrimeo e hiperreflexia. Son notables los efectos visuales. Los colores parecen más intensos y las formas suelen parecer alteradas. El sujeto puede enfocar la atención en cosas poco comu-

nes como los patrones de vellos en el dorso de la mano. Un "mal viaje" suele consistir en ansiedad grave, aunque en ocasiones se caracteriza por depresión intensa y pensamientos suicidas. Suele haber alteraciones visuales notables. No hay casos letales tóxicos documentados por el consumo de LSD, pero sí de accidentes letales y suicidios durante o poco después de la intoxicación. Después de la ingestión de un alucinógeno, pueden producirse reacciones psicóticas prolongadas que duran dos días o más. En personas susceptibles, puede desencadenar episodios esquizofrénicos y existe cierta evidencia de que el consumo crónico de estas drogas se relaciona con el desarrollo de trastornos psicóticos persistentes. Las declaraciones sobre la posibilidad de que las drogas psicodélicas intensifiquen la psicoterapia y tengan utilidad en el tratamiento de adicciones y otros trastornos mentales no están respaldadas con estudios controlados; por ahora no hay indicación para usar estos compuestos como medicamentos.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia. Es raro el uso repetido, frecuente, de drogas psicodélicas y en consecuencia no es común observar tolerancia. Después de tres a cuatro dosis diarias se desarrolla tolerancia a los efectos conductuales del LSD, pero no se ha observado un síndrome de abstinencia.

Intervención farmacológica. Debido a lo impredecible de los efectos de las drogas psicodélicas, cualquier uso se acompaña de cierto riesgo. Los consumidores tal vez necesiten atención médica por "viajes malos". La agitación grave puede responder al diazepam (20 mg oralmente). Se ha demostrado que es eficaz tranquilizar al paciente "platicando" y ése es el manejo de primera elección**.** Los antipsicóticos (capítulo 16) pueden intensificar la experiencia, por lo que no están indicados. Un efecto residual muy problemático del consumo de LSD y drogas similares es la presencia ocasional de trastornos visuales episódicos. Al principio se llamaron "*escena retrospectiva*" (*flashbacks*) y simulan las experiencias durante consumos previos de LSD. Estos *flashbacks* se incluyen en una categoría de diagnóstico oficial llamada *trastorno por percepción alucinógena persistente*. Los síntomas incluyen percepciones falsas y fugaces en los campos periféricos, destellos de color, pseudoalucinaciones geométricas e imágenes residuales positivas. El trastorno visual parece estable en la mitad de los casos y representa una alteración al parecer permanente del sistema visual. Los factores precipitantes incluyen estrés, fatiga, ingreso a un ambiente oscuro, marihuana, neurolépticos y estados de ansiedad.

METILENEDIOXIMETANFETAMINA ("EXTASIS", MDMA) Y METILENIDIOXIANFETAMINA (MDA). MDMA y MDA son feniletilaminas con efectos estimulantes, así como psicodélicos.

Los efectos agudos dependen de la dosis e incluyen sensaciones de energía, alteración del sentido del tiempo y experiencias sensoriales agradables con aumento de la percepción. Los efectos farmacológicos secundarios comprenden taquicardia, resequedad bucal, bruxismo y dolores musculares. A dosis más altas se han observado alucinaciones visuales, agitación, hipertermia y ataques de pánico. Una dosis oral típica es de una o dos tabletas de 100 mg y el efecto dura 3 a 6 h, aunque la dosis y potencia de las muestras callejeras son variables (~ 100 mg/tableta).

FENCICLIDINA (PCP). La PCP se desarrolló originalmente como un anestésico en la década de 1950 y se abandonó después debido a la alta frecuencia de delirio posoperatorio con alucinaciones. Se clasificó como un anestésico disociativo porque, en el estado de anestesia, el paciente conserva el conocimiento con la mirada fija, facies inexpresiva y músculos rígidos. La PCP se constituyó en una droga de abuso en la década de 1970, primero en forma oral y a continuación en una versión para fumar que permitió regular mejor la dosis.

Basta con 50 µg/kg para producir abstinencia emocional, pensamiento concreto y respuestas caprichosas a pruebas proyectivas. También se produce posturación catatótica y es similar a la de la esquizofrenia. Los consumidores que toman dosis más altas parecen estar reaccionando a alucinaciones y pueden mostrar conducta hostil y agresiva. Los efectos anestésicos aumentan con la dosis; puede ocurrir estupor o coma con rigidez muscular, rabdomiólisis e hipertermia. Los pacientes intoxicados que se encuentran en salas de urgencias pueden progresar de conducta agresiva a coma con hipertensión arterial y pupilas dilatadas no reactivas. La PCP se une con afinidad alta a sitios localizados en la corteza y estructuras límbicas y bloquea receptores de glutamato tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (capítulo 14). El LSD y otros psicodélicos no se unen a receptores NMDA. Se ha comprobado que estos últimos participan en la muerte neuronal isquémica causada por concentraciones altas de aminoácidos excitadores; como resultado, hay un interés en análogos de PCP que bloquean receptores de NMDA, pero con menos efectos psicoactivos. Tanto el PCP como la ketamina ("*Special K"*), otra "droga de club", tienen efectos similares alterando la distribución del neurotransmisor glutamato.

Intervención farmacológica. La sobredosis debe tratarse con respaldo de las funciones vitales, ya que no hay un antagonista de los efectos del PCP ni una forma comprobada para acelerar su excreción, aunque se ha propuesto la acidificación de la orina. El coma por PCP puede durar siete a 10 días. El estado agitado o psicótico causado por PCP puede tratarse con diazepam. El comportamiento psicótico prolongado requiere fármacos antipsicóticos. Debido a la actividad anticolinérgica del PCP, deben evitarse los antipsicóticos con efectos anticolinérgicos significativos, como la clorpromazina.

Sección III Modulación de la función cardiovascular

capítulo 25 Regulación de la función renal y del volumen vascular

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LOS RIÑONES

La unidad formadora de orina básica de los riñones es la nefrona, que comprende un aparato de filtración, el glomérulo, unido a una larga porción tubular que reabsorbe y condiciona el ultrafiltrado glomerular. Cada riñón del humano posee cerca de un millón de nefronas. La figura 25-1 ilustra las subdivisiones de tal estructura anatómica.

FILTRACIÓN GLOMERULAR. En los capilares glomerulares parte del agua plasmática pasa a fuerza a través del filtro que posee tres componentes básicos: las células endoteliales capilares fenestradas, una membrana basal que queda exactamente por debajo de las células endoteliales y los diafragmas de hendidura de filtración formados por las células epiteliales que cubren la membrana basal en la cara que mira al espacio urinario. Los solutos de peso molecular pequeño fluyen con el agua filtrada (arrastre de solventes) y pasan al espacio de Bowman o urinario, en tanto que la barrera de filtración retiene los elementos formes y las macromoléculas.

ASPECTOS GENERALES DE LA FUNCIÓN DE LA NEFRONA. El riñón filtra grandes cantidades de plasma, reabsorbe sustancias que el cuerpo debe conservar y secreta o expulsa sustancias que deben eliminarse. La arquitectura cambiante y la diferenciación celular a lo largo de la nefrona es crucial para cada una de las funciones comentadas (figura 25-1). Los dos riñones de los seres humanos producen en conjunto cerca de 120 ml de ultrafiltrado por minuto, aunque se genera sólo 1 ml de orina/min; por esa razón, > 99% del ultrafiltrado glomerular es reabsorbido con un costo asombroso de energía. Los riñones consumen 7% del ingreso total de oxígeno corporal, a pesar de que ambos órganos sólo comprenden 0.5% del peso del cuerpo.

El túbulo proximal, que está junto a la cápsula de Bowman, sigue un trayecto flexuoso hasta formar una porción recta que se adentra en la médula renal. En circunstancias normales, cerca de 65% del Na^+ filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, y dado que esta zona del túbulo es muy permeable al agua, la resorción es esencialmente isotónica. Entre las franjas externa e interna y la porción exterior de la médula, el túbulo cambia repentinamente su morfología y se transforma en la rama delgada descendente (DTL, *descending thin limb*) y penetra en la porción interior de la médula renal, describe un giro de 180° y forma la rama delgada ascendente (ATL; *ascending thin limb*). En la zona de unión entre las porciones interna y externa de la médula el túbulo una vez más cambia su morfología y se transforma en la rama ascendente gruesa (TAL; *thick ascending limb);* con los tres segmentos señalados en la figura 25-1). En conjunto, el túbulo recto proximal y los segmentos DTL, ATL y TAL reciben el nombre de *asa de Henle.*

La rama delgada descendente es muy permeable al agua, aunque es poca su permeabilidad a NaCl y urea. A diferencia de ello, la rama delgada ascendente es permeable al NaCl y la urea, pero impermeable al agua. La rama ascendente gruesa reabsorbe activamente NaCl pero es impermeable al agua y la urea. Cerca de 25% del Na^+ filtrado es resorbido en el asa de Henle, en su mayor parte en la rama ascendente gruesa, que posee una gran capacidad de reabsorción. Esta rama pasa entre las arteriolas aferentes y eferentes y establece contacto con la arteriola aferente por medio de un conjunto de células epiteliales cilíndricas especializadas conocidas como la *mácula densa.* Dicha estructura está situada estratégicamente para captar las concentraciones de cloruro de sodio que salen del asa de Henle. Si la concentración de dicha sustancia es muy grande, la mácula densa envía una señal química (tal vez adenosina o ATP) a la arteriola aferente de la misma nefrona y ésta se contrae, con lo cual aminora la filtración glomerular (GFR; *glomerular filtration rate*). Este mecanismo homeostático que se menciona, conocido como *retroalimentación tubuloglomerular* (TGF;

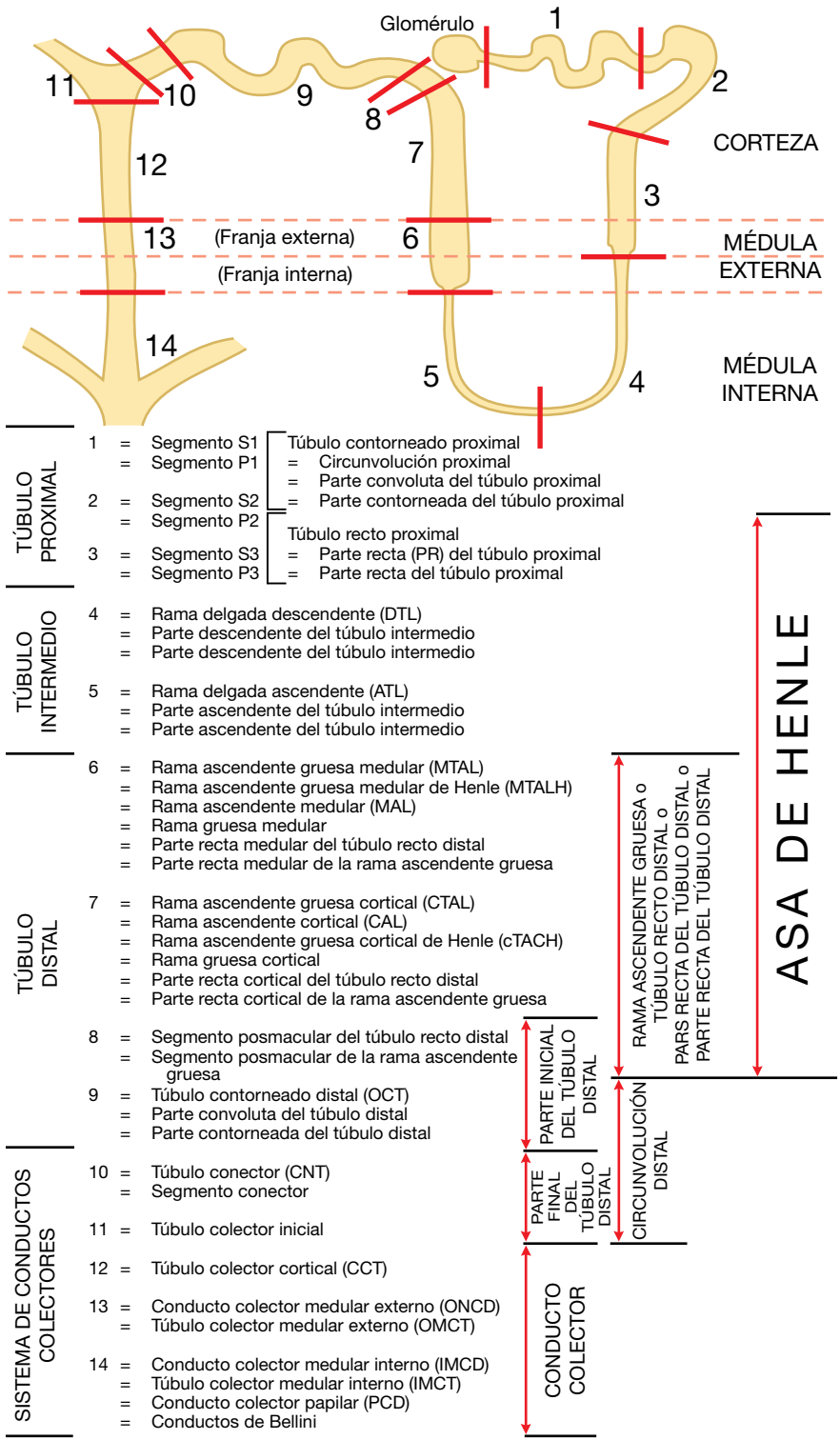


Figura 25-1 *Anatomía y nomenclatura de la nefrona.*

tubuloglomerular feedback) protege al organismo de la pérdida de sodio y volumen. La mácula densa también regula la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares adyacentes, en las paredes de la arteriola aferente.

En promedio, 0.2 mm después de la mácula densa, el túbulo cambia su morfología de nuevo y se transforma en el túbulo contorneado distal (DCT, *distal convoluted tubule*). Este túbulo, a semejanza de la rama ascendente gruesa, transporta activamente NaCl y es impermeable al agua. Dado que las características mencionadas imparten la capacidad de producir orina diluida, la rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal reciben el nombre global de *segmento diluyente de la nefrona*, y el líquido tubular en el túbulo contorneado distal es hipotónico, sea cual sea el estado de hidratación del organismo. A pesar de ello, a diferencia de la rama ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal no contribuye a la hipertonicidad inducida por contracorriente del espacio intersticial medular (que se describe más adelante).

El sistema de conductos colectores (segmentos 10 a 14, figura 25-1) es un área de control fino de la composición y del volumen del ultrafiltrado. Es precisamente en esa zona en que se producen los ajustes finales de la composición de electrólitos, proceso modulado por la aldosterona, un esteroide suprarrenal. Además, la vasopresina (llamada también hormona antidiurética [ADH; *antidiuretic hormone*]) modula la permeabilidad hídrica en este segmento de la nefrona. Las porciones más distales del conducto colector pasan a través de la médula renal, sitio en el cual el líquido intersticial es extraordinariamente hipertónico. En caso de no haber hormona antidiurética, el sistema de conductos colectores se torna impermeable al agua y se excreta orina diluida. En presencia de dicha hormona, dicho sistema se torna permeable al agua y ésta es reabsorbida. La salida de agua del túbulo es impulsada por el extraordinario gradiente de concentración que priva entre el líquido tubular y el espacio intersticial medular.

La hipertonicidad del espacio intersticial medular desempeña una función vital en la capacidad de los mamíferos y de las aves para concentrar orina, función que se efectúa gracias a una combinación de la topografía peculiar del asa de Henle y las características de permeabilidad especializada de los subsegmentos de dicha asa. La "hipótesis del multiplicador de contracorriente pasivo" plantea que el transporte activo en la rama ascendente gruesa concentra NaCl en el espacio intersticial del segmento externo de la médula. Este último segmento de la nefrona es impermeable al agua, razón por la cual el transporte activo en la rama ascendente diluye el líquido tubular. Conforme el líquido diluido pasa al interior del sistema de conductos colectores se extrae agua, sólo si está presente la hormona antidiurética. Los conductos colectores corticales y de la zona externa de la médula tienen escasa permeabilidad a la urea y por ello, dicho metabolito está concentrado en el líquido tubular. Sin embargo, el conducto colector de la zona medular interna es permeable a la urea, de modo que ella se difunde a la médula en su segmento interno, en donde es atrapada por el intercambio de contracorriente de los vasos rectos. La rama delgada descendente es impermeable al cloruro de sodio y a la urea, razón por la cual la gran concentración de urea en el segmento interno de la médula extrae agua de la rama delgada descendente y concentra NaCl en el líquido tubular de la rama delgada descendente; conforme el líquido mencionado penetra en la rama delgada ascendente, NaCl por difusión sale de dicha rama permeable al NaCl, y con ello contribuye a la hipertonicidad del espacio intersticial medular.

MECANISMO GENERAL DEL TRANSPORTE POR EL EPITELIO RENAL. Se conocen múltiples mecanismos por los cuales los solutos atraviesan las membranas celulares (figura 5-4). El tipo de transporte que se realiza en un segmento de la nefrona depende principalmente de la presencia de algunos transportadores, y de si están dentro de la membrana luminal o la basolateral. La figura 25-2 presenta un modelo general de transporte tubular renal que se puede resumir en la forma siguiente:

1. La ATPasa de Na^+ y K^+ (bomba de sodio) en la membrana basolateral transporta sodio al interior de los espacios intercelular e intersticial, y potasio dentro de la célula, de modo que se establece un gradiente electroquímico del sodio a uno y otro lado de la membrana celular dirigido en sentido interógrado.
2. El sodio difunde contra este gradiente iónico (de Na^+) a través de la membrana luminal por conductos homónimos, y gracias a cotransportadores unidireccionales de membrana, que utilizan la energía almacenada en el gradiente de sodio para expulsar solutos de la luz tubular y de ahí a la célula (p. ej., las combinaciones de Na^+-glucosa; Na^+-$H_2PO_4^-$ y Na^+- aminoácidos), y cotransportadores bidireccionales (como Na^+-H^+) que inducen la introducción de solutos a la luz, conforme es expulsado el sodio de dicha luz y de ahí pasa a la célula.
3. El sodio sale de la membrana basolateral para penetrar en los espacios intercelulares e instersticial por medio de la bomba del mismo nombre.
4. La acción de los cotransportadores unidireccionales de Na^+ dentro de la membrana luminal hace que la concentración de sustratos de tales cotransportadores aumente en la célula epitelial, y dichos gradientes de sustrato/soluto en ese momento permiten la difusión simple o el transporte mediado (por intervención de cotransportadores unidireccionales, bidireccionales, simples y conductos), de solutos al interior de los espacios intercelular e intersticial.
5. La acumulación de Na^+ y otros solutos en el espacio intercelular genera un pequeño diferencial de la presión osmótica a uno y otro lado de la célula epitelial. En el epitelio permeable al agua, ella penetra en los espacios intercelulares impulsada por el diferencial de presión osmótica. El agua cursa por los poros acuosos en las membranas luminal y basolateral de la célula y también a través de las uniones ocluyentes (vía paracelular). El flujo por microporos o intercambio hídrico transporta algunos solutos al interior del espacio intercelular por el arrastre de solvente.

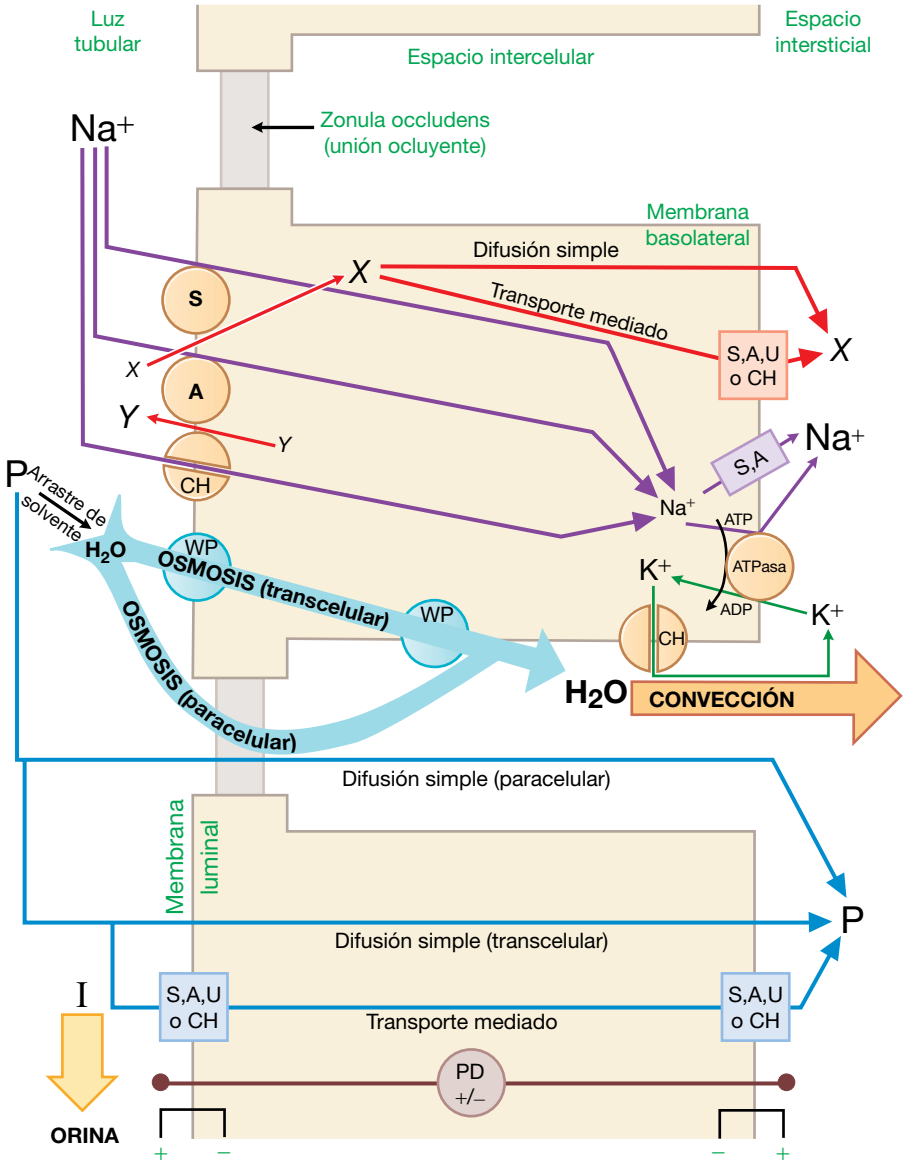


Figura 25-2 *Mecanismo genérico del transporte en las células del epitelio renal (consúltese el texto).* S, cotransportador unidireccional; A, cotransportador bidireccional; CH, conducto iónico; WP, poro acuoso; U, transportador simple; ATPasa, ATPasa de Na^+, K^+ (bomba de sodio); *X* e *Y*, solutos transportados; *P*, solutos a los que es permeable la membrana (reabsorbibles); *I*, solutos a los que no es permeable la membrana (no reabsorbibles); PD, diferencia de potencial a uno y otro lados de la membrana o la célula indicadas.

6. La penetración de agua en el espacio intercelular concentra otros solutos en el líquido tubular, y como consecuencia, surge un gradiente electroquímico de estas sustancias a uno y otro lado del epitelio. En este momento, los solutos a los que es permeable la membrana se desplazan contra sus gradientes electroquímicos para pasar al espacio intercelular, y para ello siguen la vía transcelular (por difusión simple, cotransportadores unidireccionales, cotransportadores bidireccionales, transportadores simples y conductos) y vías paracelulares. Los solutos a los que es impermeable la membrana permanecen en el interior del túbulo y se excretan en la orina con una cantidad obligatoria de agua.

7. Conforme se acumulan agua y solutos en el espacio intercelular, aumenta la presión hidrostática y con ello se genera una fuerza que impulsa al flujo por microporos o intercambio hídrico, y ese flujo transporta los solutos fuera del espacio intercelular para llevarlos al espacio intersticial, y por último, a los capilares peritubulares.

SECRECIÓN DE ÁCIDOS Y BASES ORGÁNICOS

Los riñones son los principales órganos que participan en la eliminación de sustancias orgánicas del cuerpo. Las moléculas orgánicas pueden llegar a los túbulos renales por filtración glomerular o ser secretadas de manera activa y en forma directa al interior de los túbulos. El túbulo proximal posee un sistema extraordinariamente eficiente de transporte de ácidos orgánicos y otro igualmente eficiente, pero separado, para las bases orgánicas. En la figura 25-3 se señalan los modelos actuales de dicho sistema de secreción. Los dos son impulsados por la bomba de sodio en la membrana basolateral, comprenden el transporte activo secundario y terciario y utilizan una fase de difusión facilitada. Se conocen cuando menos nueve transportadores diferentes de ácidos orgánicos y cinco de bases orgánicas (capítulo 5). Una familia de transportadores aniónicos orgánicos (OAT, *organic anion transporters*) vincula el contratransporte de aniones orgánicos con los dicarboxilatos (figura 25-3*A*).

BIOTRANSFORMACIÓN DE ANIONES Y CATIONES ESPECÍFICOS POR LOS RIÑONES

La reabsorción de Cl^- por lo regular ocurre después de la de sodio. En segmentos del túbulo con uniones ocluyentes de poca resistencia (es decir epitelio "permeable"), como el que está en el túbulo proximal de la rama ascendente gruesa, el desplazamiento de Cl^- ocurre en el espacio paracelular. El Cl^- cruza la membrana luminal por cotransporte bidireccional, con el formato y el oxalato (túbulo proximal); cotransportador unidireccional con Na^+/K^+ (rama ascendente gruesa); cotransporte unidireccional con sodio (el túbulo contorneado distal), y cotransporte bidireccional con HCO_3^- (sistema del conducto colector). El Cl^- cruza la membrana basolateral por medio del cotransportador unidireccional con K^+ (túbulo proximal y la rama ascendente gruesa), cotransporte bidireccional con Na^+/HCO_3^- (túbulo proximal) y conductos de Cl^- (la rama ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal, sistema de conducto colector).

Se sabe que 80 a 90% del K^+ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (por difusión y arrastre de solvente) y en la rama ascendente gruesa (difusión), en gran medida por la vía paracelular. El túbulo contorneado distal del sistema de conductos colectores secreta cantidades variables de K^+ por una vía mediada por conductos idóneos. La modulación de la velocidad de secreción de K^+ en el sistema de conductos colectores, en particular por parte de la aldosterona, permite que la excreción de K^+ en orina sea igual a la de entrada de dicho ion con los alimentos. La diferencia de potencial transepitelial (V_T), la carga positiva en la rama ascendente gruesa y la carga negativa en el túbulo colector favorecen la reabsorción y secreción de K^+, respectivamente.

Gran parte del Ca^{2+} filtrado (cerca de 70%) se reabsorbe por el túbulo proximal por difusión pasiva, y para ello sigue la vía paracelular. Otro 25% del Ca^+ filtrado es reabsorbido por la rama ascendente gruesa, en parte, por la vía paracelular impulsado por V_T con positividad de la luz del conducto y en parte por la reabsorción de Ca^{2+} transcelular activa, modulada por la hormona paratiroidea (PTH; *parathyroid hormone*) (capítulo 44). Gran parte del Ca^{2+} restante es reabsorbido en el túbulo contorneado distal por la vía transcelular; esta última en la rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal comprende la penetración pasiva de calcio a través de la membrana luminal, por la intervención de conductos de dicho ion (TRPV5), seguida de expulsión del mismo ion a través de la membrana basolateral por acción de la ATPasa de Ca^{2+}. Asimismo, en el túbulo contorneado distal y túbulo conector, el calcio cruza la membrana basolateral por el intercambiador de Na^+-Ca^{2+} (cotransporte bidireccional). El fosfato inorgánico (P_i) es reabsorbido en gran

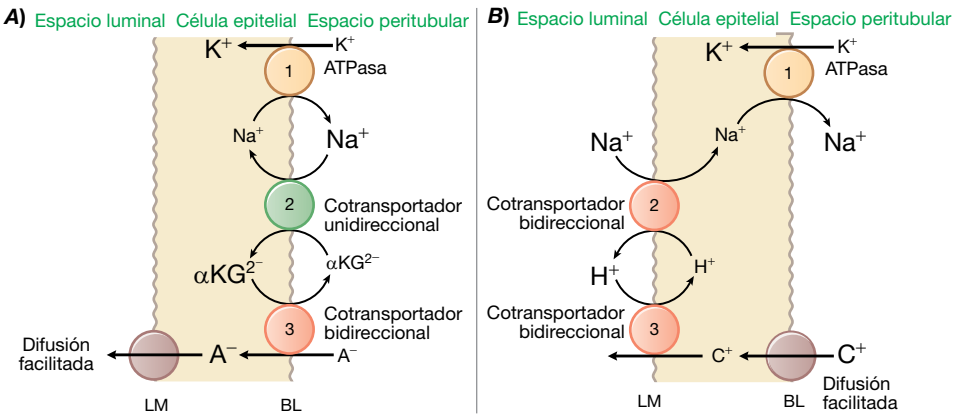


Figura 25-3 *Mecanismos de secreción de ácidos orgánicos* ***A)*** *y bases orgánicas* ***B)*** *en el túbulo proximal.* Los números 1, 2 y 3 señalan el transporte activo primario, secundario y terciario, respectivamente. A^-, ácido orgánico [anión]; C^+, base orgánica [catión]; αKG^{2-}, α-cetoglutarato pero también otros dicarboxilatos. BL y LM señalan las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

medida (80% de la carga filtrada) por el túbulo proximal. El cotransportador unidireccional de Na^+-P_i utiliza la energía libre del gradiente electroquímico de Na^+ para transportar P_i al interior de la célula. El mismo cotransportador es inhibido por la hormona paratiroidea.

Los túbulos renales reabsorben HCO_3^- y secretan protones (acidificación tubular), y con ello participan en el equilibrio acidobásico. Tales procesos se describen en la sección de los inhibidores de anhidrasa carbónica.

PRINCIPIOS DE LA ACCIÓN DE DIURÉTICOS

Los diuréticos son fármacos que incrementan la diuresis; los que tienen utilidad en seres humanos también aumentan la excreción de Na^+ (natriuresis) y un anión acompañante, por lo común Cl^-. Casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se orientan a disminuir el volumen extracelular, al reducir el contenido total de NaCl del cuerpo.

La administración continua de diuréticos causa un déficit neto y sostenido en el sodio corporal total, pero la evolución cronológica de la natriuresis es finita, porque los mecanismos compensadores de los riñones "ajustan" la excreción del ion con su consumo, fenómeno conocido como *frenado por diuréticos*. Estos mecanismos incluyen la activación del sistema nervioso simpático y el eje de renina-angiotensina-aldosterona; disminución de la presión arterial (que disminuye la natriuresis tensional); la hipertrofia de células del epitelio renal; el incremento de la expresión del transportador epitelial renal, y posiblemente alteraciones en las hormonas natriuréticas como el péptido natriurético auricular. Los efectos netos de los fenómenos anteriores en el volumen extracelular y el peso corporal se incluyen en la figura 25-4.

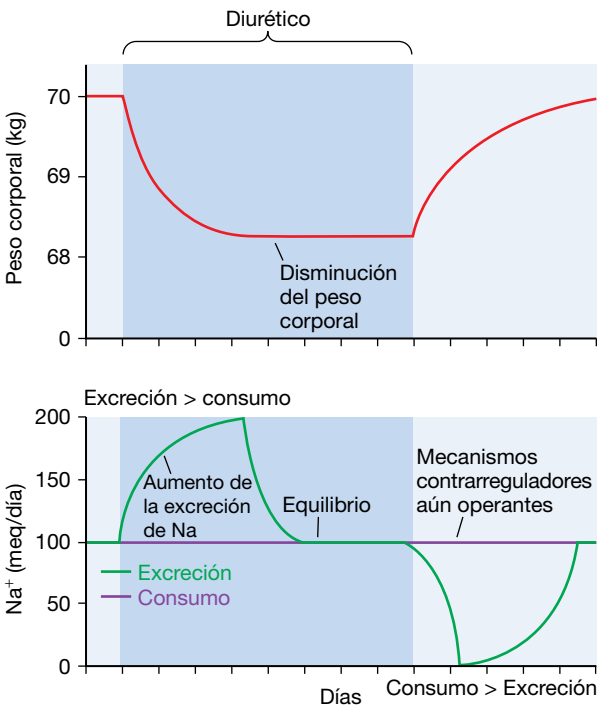


Figura 25-4 *Cambios en el volumen extracelular y peso con los diuréticos.* El periodo de administración del diurético se señala en el cuadro sombreado, junto con sus efectos en el peso corporal (en la mitad superior de la figura) y la excreción de Na^+ (en la mitad inferior de la figura). Al inicio, cuando la excreción de Na^+ era mayor que la entrada, disminuyen el peso corporal y el volumen extracelular (ECFV). Más adelante, se logra un nuevo estado de equilibrio dinámico en que son iguales el ingreso y la excreción de Na^+, pero con ECFV y peso corporal menores. Lo anterior es consecuencia de la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y del sistema nervioso simpático (SNS), "el fenómeno de frenado". Cuando se interrumpe el uso del diurético aumentan el peso corporal y ECFV durante un periodo en que el ingreso de Na^+ es mayor que la excreción. En este momento se alcanza un nuevo estado de equilibrio dinámico conforme disminuye y desaparece la estimulación de RAAS y SNS.

Los diuréticos pueden modificar la biotransformación de otros cationes por parte de los riñones (como K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}); aniones (como Cl^-, HCO_3^- y $H_2PO_4^-$) y ácido úrico. Además, los diuréticos pueden alterar indirectamente la hemodinámica renal. El cuadro 25-1 incluye una comparación de los efectos generales de las principales clases de estos fármacos.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Se conocen tres inhibidores de la anhidrasa carbónica que se administran por vía oral, que son acetazolamida, diclorfenamida (no se distribuye en Estados Unidos) y metazolamida (cuadro 25-2).

MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN. Las células del epitelio tubular proximal son ricas en anhidrasa carbónica, una metaloenzima de cinc que aparece en las membranas luminal y basolateral (anhidrasa carbónica de tipo IV) y también en el citoplasma (anhidrasa carbónica de tipo II) (figura 25-5). Esta metaloenzima interviene en la reabsorción de $NaHCO_3$ y secreción de ácido.

En el túbulo proximal, la energía libre en el gradiente de sodio establecido por la bomba de sodio basolateral es utilizada por el cotransportador bidireccional de Na^+-H^+ (a.k.a. intercambiador de Na^+-H^+ [NHE, *Na^+-H^+-exchanger*]) en la membrana luminar, para transportar el ion hidrógeno a la luz tubular, en vez del sodio. En el interior del túbulo (luz) el ion hidrógeno reacciona con HCO_3^+ filtrado para formar H_2CO_3 que se descompone rápidamente hasta formar CO_2 y agua en presencia de la anhidrasa carbónica en el borde en "cepillo". La anhidrasa carbónica acelera de manera reversible la reacción anterior, varios cientos de veces. El CO_2 es un gas lipófilo y se difunde rápidamente por la membrana luminal al interior de la célula epitelial, sitio en que reacciona con el agua para formar H_2CO_3, reacción catalizada por la anhidrasa carbónica citoplásmica. La operación continua del cotransportador bidireccional de Na^+-H^+ conserva una concentración pequeña de protones de la célula de modo que H_2CO_3 se ioniza de manera espontánea para formar H^+ y HCO_3^- y así se crea un gradiente electroquímico del HCO_3^- a uno y otro lado de la membrana basolateral. El gradiente electroquímico para el ion mencionado es utilizado por el cotransportador unidireccional de Na^+-HCO_3^-- (a.k.a. el cotransportador de Na^+-HCO_3^- [NBC, *Na^+-HCO_3^- co-transporter*]) en la membrana basolateral para transportar $NaHCO_3$ al interior del espacio intersticial. El efecto neto del proceso mencionado es transportar $NaHCO_3$ desde la luz del túbulo al espacio intersticial, y a ello sigue el desplazamiento de agua (reabsorción isotónica). La eliminación del agua concentra el ion cloruro en la luz del túbulo y en consecuencia este ion se difunde contra su gradiente de concentración para pasar al espacio intersticial por la vía paracelular.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica inhiben en forma potente las formas de la anhidrasa, que están en la membrana y en el citoplasma, y con ello se produce la abolición casi completa de la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal. Dado el exceso extraordinario de anhidrasa carbónica en los túbulos proximales, un gran porcentaje de su actividad enzimática debe inhibirse antes de que se produzca un efecto en la excreción de electrólitos. El túbulo proximal es el sitio principal de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, pero esta metaloenzima también participa en la secreción del ácido "valorable o titulable" en el sistema de conductos colectores, que se constituye como el sitio secundario de acción de esta categoría de fármacos.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN DE ORINA. La inhibición de la anhidrasa carbónica se acompaña del incremento rápido de la excreción de bicarbonato (HCO_3^-) de orina hasta llegar a casi 35% de la carga filtrada. Dicho fenómeno, junto con la inhibición del ácido valorable (titulable) y la secreción de MH_4^- en el sistema de conductos colectores hace que aumente el pH de orina hasta cerca de 8 puntos, y la aparición de acidosis metabólica. Sin embargo, incluso con un alto grado de inhibición de la anhidrasa carbónica, se rescata de ser excretado 75% del bicarbonato. El asa de Henle posee una gran capacidad de reabsorción y capta gran parte del cloruro y una fracción del sodio. Por lo comentado, se manifiesta sólo un incremento pequeño en la excreción de Cl^+, y el principal anión excretado junto con los cationes de sodio y potasio es el bicarbonato. La excreción fraccionada de Na^+ puede llegar incluso a 5% y la correspondiente al potasio puede ser incluso de 70%. La mayor excreción de K^+ en parte es consecuencia de la llegada de una mayor cantidad de Na^+ a la nefrona distal, como se describe en la sección sobre inhibidores de los conductos de sodio. Los efectos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en la excreción renal ceden por sí solos, y ello se debe tal vez a que la acidosis metabólica resultante aminora la carga filtrada de bicarbonato hasta el punto en que la reacción no catalizada entre CO_2 y agua basta para que se produzca la reabsorción de HCO_3^-.

EFECTOS EN LA HEMODINÁMICA RENAL. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, al anular la reabsorción proximal, incrementan la llegada de solutos a la mácula densa; tal fenómeno estimula la TGF y a su vez aumenta la resistencia arteriolar aferente y reduce el flujo sanguíneo por riñones (RBF; *renal blood flow*) y la tasa de filtración glomerular (GFR; *glomerular filtration rate*).

OTRAS ACCIONES. Los agentes de esta categoría actúan también en sitios extrarrenales. La anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo media la formación de HCO_3^- en el humor acuoso. La inhibición de dicha metaloenzima disminuye la velocidad de formación del humor acuoso y en consecuencia disminuye la tensión intraocular. La acetazolamida suele originar parestesias y somnolencia, lo cual sugiere que los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan en el SNC. La eficacia de ese fármaco en la epilepsia proviene en parte de la generación de acidosis

Cuadro 25–1

Efectos de los diuréticos[a] en la excreción y la hemodinámica renales.

Mecanismos diuréticos	CATIONES					ANIONES			ÁCIDO ÚRICO		HEMODINÁMICA RENAL			
(Sitio primario de acción)	Na^+	K^+	H^{+b}	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-	$H_2PO_4^-$	*Aguda*	*Crónica*	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibidores de CA (túbulo proximal)	+	++	–	NC	V	(+)	++	++	I	–	–	–	NC	+
Diuréticos osmóticos (de asa de Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	–	I
Inhibidores del cotransporte unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (rama ascendente gruesa)	++	++	+	++	++	++	+[c]	+[c]	+	–	V(+)	NC	V(–)	–
Inhibidores del cotransporte unidireccional de Na^+-Cl^- (túbulo contorneado distal)	+	++	+	V(–)	V(+)	+	+[c]	+[c]	+	–	NC	V(–)	V(–)	NC
Inhibidores de los conductos de Na^+ de epitelio renal (porción final del túbulo distal; conducto colector)	+	–	–	–	–	+	(+)	NC	I	–	NC	NC	NC	NC
Antagonistas de receptores de mineralocorticoides (porción final del túbulo distal; conducto colector)	+	–	–	I	–	+	(+)	I	I	–	NC	NC	NC	NC

Abreviaturas: RBF, flujo sanguíneo renal; GFR, filtración glomerular; FF, fracción por filtración; TGF, retroalimentación tubuloglomerular; CA, anhidrasa carbónica.

[a] Salvo el ácido úrico, los cambios corresponden a los efectos agudos de los diuréticos en caso de no haber una depleción volumétrica significativa, lo cual induciría ajustes fisiológicos complejos.

[b] H^+, ácido y NH_4^+, "ajustables" (titulables).

[c] En términos generales, los efectos en este caso son exclusivos de fármacos individuales que inhiben la anhidrasa carbónica. Sin embargo, se conocen excepciones notables en las que los inhibidores de cotransporte unidireccional incrementan los niveles de bicarbonato y fosfato (como metolazona, bumetanida). ++, +, (+),–, NC, V, V(+), V(–) e I indica incremento extraordinario; incremento leve o moderado; incremento mínimo; decremento; sin cambios; efecto variable; incremento variable; decremento variable y datos insuficientes, respectivamente. En el caso de cationes y aniones los efectos indicados denotan cambios absolutos en la excreción fraccionada.

Cuadro 25-2

Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGESTIÓN	Semivida (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Acetazolamida	1	~100%	6 a 9	R
Diclorfenamina	30	ID	ID	ID
Metazolamida	>1; <10	~100%	~14	~25%, ~75% M

Abreviaturas: R, excreción del fármaco intacto por riñones; M, metabolismo; ID, datos insuficientes.

metabólica; sin embargo, las acciones directas de la acetazolamida en el SNC también contribuyen a su acción anticonvulsiva. A causa de la interferencia con la actividad de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos, los inhibidores de dicha metaloenzima hacen que aumenten los niveles de CO_2 en tejidos periféricos y que disminuyan los niveles de CO_2 en el gas espirado. La acetazolamida causa vasodilatación al abrir los conductos de K^+ activados por Ca_2^+ de vasos; sin embargo, no hay certeza de la importancia clínica de dicho efecto.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. Consúltese el cuadro 25-2 en busca de datos farmacocinéticos.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Son poco frecuentes las reacciones tóxicas graves a los inhibidores de la anhidrasa carbónica; sin embargo, los fármacos de este grupo son derivados sulfonamídicos, y a semejanza de otros miembros de ese grupo pueden ocasionar depresión de médula ósea, efectos tóxicos en la piel, lesiones renales similares a las que causan las sulfonamidas y reacciones alérgicas. Con el uso de grandes dosis muchos enfermos presentan somnolencia y parestesias. Muchos de los efectos

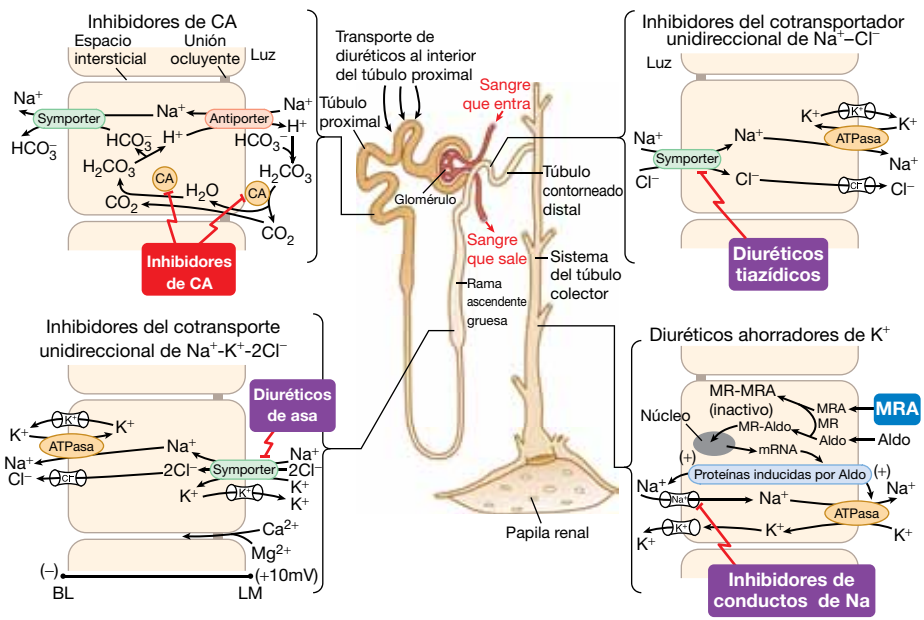


Figura 25-5 *Sitios y mecanismos de acción de los diuréticos.* Destacan tres características importantes:

1. El transporte de solutos a través de células epiteliales en todos los segmentos de la nefrona incluye la participación de proteínas altamente especializadas, que en gran medida son parte integral de las proteínas de las membranas apical y basolateral.
2. Los diuréticos actúan y bloquean la acción de proteínas epiteliales que participan en el transporte de solutos.
3. El sitio y el mecanismo de acción de una categoría particular de diuréticos dependen de la proteína específica inhibida por dichos fármacos.

Abreviaturas: CA, anhidrasa carbónica; MR, receptor de mineralocorticoides; MRA, antagonista del receptor de mineralocorticoides; Aldo, aldosterona; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal.

adversos, las contraindicaciones y las interacciones medicamentosas son consecuencia de la alcalinización de la orina o de acidosis metabólica, e incluyen: 1) "desviación" del amoniaco de origen renal, de la orina a la circulación sanguínea general, proceso que puede inducir o empeorar la encefalopatía de origen hepático (los fármacos de esta clase están contraindicados en individuos con cirrosis hepática); 2) formación de cálculos y aparición de cólicos ureterales al precipitarse las sales de fosfato de calcio en la orina alcalina; 3) empeoramiento de la acidosis metabólica o la respiratoria (los fármacos de este grupo están contraindicados en sujetos con acidosis hiperclorémica o con neumopatía obstructiva crónica grave); 4) disminución de la excreción de bases orgánicas débiles por la orina.

USOS TERAPÉUTICOS. Es poca la eficacia de los inhibidores de anhidrasa carbónica como fármacos solos. La combinación de acetazolamida con los diuréticos que bloquean la reabsorción de Na^+ en sitios más distales de la nefrona origina una intensa respuesta natriurética en sujetos con una excreción fraccionada basal pequeña de sodio (< 0.2%), resistente a la monoterapia con diuréticos. Incluso en tales casos, la aparición de acidosis metabólica suele aminorar la utilidad de los inhibidores de esta categoría usados por largo tiempo. La indicación principal para su uso es el glaucoma de ángulo abierto. Dos productos sintetizados específicamente para esta situación son la dorzolamida y la brinzolamida, cuya presentación única es la de gotas oftálmicas. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también se pueden utilizar en el glaucoma secundario y en fase preoperatoria del glaucoma agudo con cierre de ángulo para disminuir la tensión intraocular después de la cirugía (capítulo 64). La acetazolamida también se utiliza para tratar la epilepsia (capítulo 21); brinda alivio sintomático en personas con *mal de grandes alturas o de montaña.* También es útil en individuos con parálisis periódica familiar. El mecanismo de los efectos beneficiosos de la acetazolamida en el mal de grandes alturas y la parálisis periódica familiar pudiera provenir de la inducción de acidosis metabólica. Por último los fármacos de esta categoría son útiles para corregir la alcalosis metabólica, en particular la causada por el incremento de la excreción de iones de hidrógeno inducida por diuréticos.

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Los diuréticos osmóticos son filtrados libremente en el glomérulo, experimentan reabsorción limitada por el túbulo renal y son relativamente inertes en sus características farmacológicas. Los diuréticos de esta categoría se administran en dosis lo suficientemente grandes para incrementar en grado significativo la osmolalidad del plasma y del líquido tubular. El cuadro 25-3 incluye cuatro diuréticos osmóticos: glicerina, isosorbide, manitol y urea (no disponible en Estados Unidos).

MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN. Los diuréticos osmóticos actúan en el túbulo proximal y el asa de Henle, y esta última constituye el sitio primario de acción. Los fármacos de este tipo, al extraer agua de los compartimientos intracelulares, expanden el volumen intracelular, aminoran la viscosidad de la sangre e inhiben la liberación de renina. Tales efectos incrementan el flujo sanguíneo por riñones, y el aumento en el flujo por la médula renal elimina NaCl y urea, desde tal estructura, con lo cual disminuye su tonicidad. Este fenómeno de disminución de la tonicidad hace que aminore la extracción de agua desde la rama delgada descendente, lo cual a su vez limita la concentración de NaCl en el líquido tubular que penetra en la rama delgada ascendente; este último efecto disminuye la reabsorción pasiva de NaCl en la rama mencionada. Además, los diuréticos osmóticos inhiben la reabsorción de Mg^{2+} en la rama ascendente gruesa.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN DE ORINA. Los diuréticos osmóticos incrementan la excreción de casi todos los electrólitos por la orina, incluyen Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^- y fosfatos.

EFECTOS EN LA HEMODINÁMICA RENAL. Los diuréticos osmóticos incrementan el flujo sanguíneo por riñones por diversos mecanismos, pero cambian poco la filtración glomerular total.

Cuadro 25-3

Diuréticos osmóticos.

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGESTIÓN	*Semivida* (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Glicerina	Activa por vía oral	0.5 a 0.75	~ 80% M ~ 20% U
Isosorbide	Activa por vía oral	5 a 9.5	R
Manitol	Insignificante	0.25 a 1.7[a]	~ 80% R ~ 20% M + B
Urea	Insignificante	ID	R

R, Excreción del fármaco intacto por riñones; M, metabolismo; B, excreción del fármaco intacto por la bilis; U, vía desconocida de eliminación; ID, datos insuficientes.

[a] *En insuficiencia renal, 6-36.*

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. Los datos farmacocinéticos de los diuréticos osmóticos se presentan en el cuadro 25-3. La glicerina y el isosorbide se administran por vía oral, en tanto que por la vena se aplican manitol y urea.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los diuréticos osmóticos se distribuyen en el líquido extracelular y contribuyen a su osmolalidad. Por ese mecanismo, se extrae agua de los compartimientos intracelulares, y se expande el volumen extracelular. En personas con insuficiencia cardiaca o con congestión pulmonar, lo anterior puede ocasionar edema pulmonar franco. La extracción de agua también causa hiponatremia, la cual podría explicar los efectos adversos frecuentes que incluyen cefalea, náuseas y vómito. En cambio, si se pierde agua en exceso, los electrólitos pueden producir hipernatremia y deshidratación. Los diuréticos osmóticos están contraindicados en personas con anuria que padecen nefropatía grave. La urea puede originar trombosis o dolor en caso de extravasación de la vena, y no debe administrarse a individuos con función hepática deficiente, por el riesgo de que aumenten las concentraciones de amoniaco en sangre. El manitol y la urea están contraindicados en individuos con hemorragia intracraneal activa. La glicerina se metaboliza y ocasiona hiperglucemia.

USOS TERAPÉUTICOS. Uno de los usos del manitol es el tratamiento del síndrome de desequilibrio por diálisis. La eliminación excesiva de solutos desde el líquido extracelular por hemodiálisis hace que disminuya la osmolalidad de dicho líquido. En consecuencia, el agua se desplaza del compartimiento extracelular al intracelular, y causa hipotensión y síntomas del SNC (cefalea, náusea, calambres, inquietud, depresión del SNC y convulsiones). Los diuréticos osmóticos incrementan la osmolalidad del compartimiento extracelular y en consecuencia hacen que retorne agua a dicho compartimiento. Los fármacos de esta categoría, al incrementar la presión osmótica del plasma extraen agua de los ojos y el cerebro. Todos los diuréticos de este tipo se utilizan para controlar la presión intraocular durante ataques agudos de glaucoma y para disminuciones a corto plazo en la presión intraocular antes y después de operaciones en individuos que necesitan intervenciones en los ojos. Asimismo, se utilizan urea y manitol para disminuir el edema cerebral y el volumen de masas encefálicas, antes y después de neurocirugía.

INHIBIDORES DE LOS COTRANSPORTADORES UNIDIRECCIONALES DE Na^+-K^+-$2Cl^-$ (DIURÉTICOS DE ASA, CON ALTO EFECTO TERAPÉUTICO)

Los diuréticos de estas categorías inhiben la actividad del contransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, razón por la cual se les ha denominado *diuréticos de asa*. En el túbulo proximal se reabsorben cerca de 65% del Na^+ filtrado, pero los diuréticos que actúan sólo en el túbulo proximal tienen escasa eficacia porque la rama ascendente gruesa tiene la capacidad de reabsorber gran parte del material rechazado desde el túbulo antes mencionado. A diferencia de ello, los inhibidores del contransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa, conocidos a veces como *diuréticos con alto efecto terapéutico*, son muy eficaces porque: 1) cerca de 25% de la carga de sodio filtrada normalmente es reabsorbida por la rama ascendente gruesa, y 2) segmentos de la nefrona después de la rama ascendente gruesa no poseen la capacidad de reabsorción para rescatar la corriente de líquido rechazado que sale de la rama ascendente gruesa.

De los inhibidores del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (cuadro 25-4), sólo la furosemida, la bumetanida, el ácido etacrínico y la torsemida se distribuyen hoy en día en Estados Unidos. Los dos primeros

Cuadro 25-4

Inhibidores de cotransporte unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (diuréticos de asa; diuréticos con alto efecto terapéutico).

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGERIDOS	SEMIVIDA (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Furosemida	1	~ 60%	~ 1.5	~ 65% R, ~ 35% M[b]
Bumetamida	40	~ 80%	~ 0.8	~ 62% R, ~ 38% M
Ácido etacrínico	0.7	~ 100%	~ 1	~ 67% R, ~ 33% M
Torsemida	3	~ 80%	~ 3.5	~ 20% R, ~ 80% M
Axosemida[a]	1	~ 12%	~ 2.5	~ 27% R, 63% M
Piretanida[a]	3	~ 80%	0.6 a 1.5	~ 50% R, ~ 50% M
Tripamida[a]	ID	ID	ID	ID

Abreviaturas: R, excreción del fármaco intacto por riñones; M, metabolismo; ID, datos insuficientes.

[a] *No se distribuye en Estados Unidos.*

[b] *En el caso de la furosemida, el metabolismo se realiza de forma predominante en los riñones.*

fármacos contienen una fracción sulfonamídica. El ácido comentado es un derivado del ácido fenoxiacético y el cuarto diurético es una sulfonilurea. Excepto la torsemida, todos los diuréticos de asa se pueden adquirir en presentaciones ingeribles e inyectables.

MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN. Los fármacos de esta categoría actúan primordialmente en la rama ascendente gruesa, sitio en que el flujo de los iones de sodio, potasio y cloro desde la luz y su paso a las células epiteliales es mediado por el cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (figura 25-5). Los inhibidores de dicho cotransportador unidireccional bloquean su función de modo que se detiene virtualmente el transporte de sodio a este segmento de la nefrona. Los datos sugieren que los fármacos de esta clase se unen al sitio de unión de Cl^- que está en el dominio transmembrana del cotransportador unidireccional. Los inhibidores de dicho cotransportador también inhiben la resorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama ascendente gruesa al abolir la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de tales cationes. Los cotransportadores unidireccionales de los iones mencionados aparecen en muchos epitelios secretores y de absorción; son de dos variedades. El cotransportador "de absorción" (conocido como *ENCC2, NKCC2 o BSCl*) y se expresa únicamente en los riñones, está localizado en la membrana apical y en las vesículas intracelulares subapicales de la rama ascendente gruesa, y es regulado por AMP/PKA cíclico. El cotransportador "secretor" (denominado *ENCC3, NKCC1, BCS2*) es una proteína de "acción interna" inespecífica que se expresa ampliamente y que en las células epiteliales está en la membrana basolateral. La afinidad de los diuréticos de asa por el cotransportador de secreción es un poco menor que la que priva para el encargado de la absorción (una diferencia de cuatro tantos en el caso de la bumetanida).

EFECTOS DE LOS DIURÉTICOS EN LA EXCRECIÓN DE ORINA. Los diuréticos de asa incrementan en forma extraordinaria la excreción de Na^+ y Cl^- (incluso 25% de la carga de sodio filtrada) que intensifican en grado notable la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+}. La furosemida posee una débil actividad de inhibición de la anhidrasa carbónica y con ello en la orina aumenta la excreción de HCO_3^- y fosfato. Todos los inhibidores del cotransportador unidireccional de los iones comentados incrementan la excreción de K^+ por orina y ácido "titulable" o cuantificable; tal efecto proviene en parte de la mayor llegada de sodio al túbulo distal (en la sección de los inhibidores del conducto de sodio se expone el mecanismo por el cual el mayor aporte de sodio distal incrementa la excreción de K^+ y H^+). Otros mecanismos que contribuyen a la mayor secreción de los dos iones comprenden la activación de la secreción iónica por parte del conducto colector, que depende del flujo, la liberación no osmótica de vasopresina y la activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona.

En una situación aguda, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico, y su administración por largo tiempo hace que aminore la excreción del metabolito comentado. Los efectos a largo plazo de los diuréticos de asa en la excreción de ácido úrico pudieron provenir de un mayor transporte por el túbulo proximal o consecuencia de la depleción volumétrica o de la competencia entre el diurético y el ácido úrico por el mecanismo de secreción de ácidos orgánicos en el túbulo proximal. La hiperuricemia asintomática es una consecuencia frecuente del uso de diuréticos con acción en asa de Henle, pero en contadas ocasiones se han notificado episodios dolorosos de gota. Al bloquear la reabsorción activa del cloruro de sodio en la rama ascendente gruesa, los inhibidores del cotransportador unidireccional de los tres iones mencionados interfieren en una fase crítica del mecanismo que genera hipertonicidad en el espacio intersticial medular. Por tal razón, tales diuréticos bloquean la capacidad del riñón para concentrar orina. También, dado que la rama ascendente gruesa es parte del segmento de dilución, los inhibidores del cotransportador unidireccional de los tres iones disminuyen en grado extraordinario la capacidad de los riñones para excretar orina diluida durante la diuresis hídrica.

EFECTOS EN LA HEMODINÁMICA RENAL. Si se evita la depleción volumétrica por recursos como la reposición de pérdidas de líquidos, los inhibidores del cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ por lo común incrementan el flujo sanguíneo renal total y lo redistribuyen en la zona media de la corteza. Se desconoce el mecanismo por el que aumenta dicho flujo, pero pudiera incluir la participación de prostaglandinas: los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) disminuyen la respuesta diurética a los fármacos con acción en asa de Henle, en parte al evitar los incrementos en el flujo sanguíneo de renal mediados por prostaglandina. Los diuréticos de esta categoría bloquean la retroalimentación tubuloglomerular al inhibir el transporte de cloruro de sodio al interior de la mácula densa, de modo que esta última ya no detecta las concentraciones de dicha sustancia en el líquido tubular. Por esa razón, a diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa no disminuyen la filtración glomerular por activación de la retroalimentación tubuloglomerular. Los diuréticos de esta categoría son estimulantes potentes de la liberación de renina, efecto que depende de la interferencia en el transporte de NaCl por la mácula densa, y si se produce la depleción volumétrica, por la activación refleja del sistema nervioso simpático y la estimulación del mecanismo barorreceptor intrarrenal.

OTRAS ACCIONES. Los diuréticos con acción en el asa de Henle, en particular la furosemida, en realidad incrementan de forma inmediata e intensa la capacitancia venosa sistémica y disminuyen así la tensión de llenado del ventrículo izquierdo; dicho efecto, que puede ser mediado por las prostaglandinas y que tiene como condición que los riñones estén intactos, beneficia a pacientes de edema pulmonar incluso antes de que aparezca la diuresis. Las dosis grandes de los inhibidores del cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ inhiben el transporte de electrólitos en muchos tejidos, pero dicho efecto asume importancia clínica sólo en el oído interno.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. El cuadro 25-4 señala algunas propiedades farmacocinéticas de los fármacos de esta categoría. Éstos se ligan extensamente a las proteínas plasmáticas, razón por la cual es escasa la llegada de dichos fármacos a los túbulos por filtración. Sin embargo, se excretan de manera eficaz por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en el túbulo proximal y, por consiguiente, tienen acceso al cotransportador unidireccional Na^+-K^+-2Cl en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa. Cerca de 65% de la furosemida se excreta intacta por la orina y el resto es conjugada con ácido glucurónico en los riñones. Por tal razón, en nefrópatas se prolonga la semivida de eliminación de la furosemida. La bumetanida y la torsemida se metabolizan importantemente en el hígado, de tal forma que cualquier hepatopatía prolonga la semivida de eliminación de estos diuréticos con acción de asa de Henle. La biodisponibilidad de la furosemida después de administrarla varía (10 a 100%). A diferencia de ello, la biodisponibilidad correspondiente a la bumetanida y la torsemida es siempre alta. Los sujetos con insuficiencia cardiaca tienen un número menor de hospitalizaciones y una mejor calidad de vida con la torsemida que con la furosemida, posiblemente porque su absorción es más segura.

Considerado como partes de una categoría, los diuréticos de asa tienen semividas cortas de eliminación; no se cuenta con preparados de liberación prolongada, y en consecuencia, a menudo el intervalo entre una y otras dosis es demasiado breve para conservar niveles adecuados de tales fármacos en el interior de los túbulos. Hay que destacar que la torsemida tiene una semivida más larga que otros fármacos que se distribuyen en Estados Unidos. Conforme disminuye la concentración del diurético de este tipo en la luz tubular, las nefronas comienzan a reabsorber ávidamente sodio, lo cual a menudo nulifica el efecto global del diurético en la natremia corporal total. El fenómeno de "retención de sodio posdiurética" puede superarse al restringir el consumo de dicho ion de alimentos o con la administración más frecuente del diurético con acción en asa de Henle.

TOXICIDAD, EFECTOS ADVERSOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Casi todos los efectos adversos provienen de anomalías en el equilibrio hidroelectrolítico. El empleo excesivo de los diuréticos de esta categoría origina intensa depleción de la natremia corporal total; ello puede manifestarse por hiponatremia, depleción del volumen extracelular o por ambas manifestaciones, que se acompañan de hipotensión, disminución de la filtración glomerular, colapso circulatorio, episodios tromboembólicos y en individuos con hepatopatías, encefalopatías de origen hepáticos. El mayor aporte de sodio al túbulo distal, en particular si se combina con activación del sistema de renina-angiotensina, hace que aumente la excreción de potasio-hidrógeno por orina, lo que causa alcalosis hipoclorémica. Si no es suficiente el consumo de potasio con los alimentos, puede surgir hipocalemia, situación que a veces induce arritmias cardiacas en particular en individuos que reciben glucósidos cardiacos. La mayor excreción de Mg^{2+} y Ca^{2+} puede culminar en hipomagnesemia (factor de riesgo para que surjan arritmias cardiacas), e hipocalcemia (que rara vez culmina en tetania). Es mejor no usar los diuréticos de asa en posmenopáusicas osteopénicas y en quienes la mayor excreción de calcio puede tener efectos nocivos en el metabolismo óseo.

Los diuréticos de asa originan efectos ototóxicos que se manifiestan por tinnitus, deficiencia auditiva, sordera, vértigo y una sensación de plétora en los oídos. Por lo regular la deficiencia auditiva y la sordera son reversibles, aunque no siempre. La ototoxicidad aparece más a menudo con la administración intravenosa rápida, y con menor frecuencia, con la administración oral de los fármacos. El ácido etacrínico al parecer induce la ototoxicidad con mayor frecuencia que otros diuréticos con acción en asa de Henle, y su uso se reserva sólo para personas que no toleran otros diuréticos de esta categoría. Los diuréticos de asa también causan hiperuricemia (que en ocasiones origina gota) e hiperglucemia (que en contadas ocasiones desencadena la aparición de diabetes mellitus) e incrementan las concentraciones plasmáticas del colesterol de LDL (LDL; *low-density lipoprotein*) y triglicéridos, en tanto que disminuyen las concentraciones de colesterol de HDL (HDL; *high-density lipoprotein*). Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas, fotosensibilidad, paresia, depresión de médula roja y perturbaciones de tubo digestivo. Entre las contraindicaciones para usar los diuréticos de asa están la depleción volumétrica y natrémica intensas, la hipersensibilidad a las sulfonamidas (en el caso de los diuréticos de este tipo basados en sulfonamidas) y la anuria que no mejora con una dosis de prueba del diurético de esta categoría.

Pueden ocurrir interacciones farmacológicas si se administran los diuréticos de asa junto con:

- Aminoglucósidos, carboplatino, paclitaxel y otros fármacos (sinergia de la ototoxicidad).
- Anticoagulantes (mayor actividad anticoagulante).
- Glucósidos digitálicos (mayor frecuencia de arritmias inducidas por digitálicos).
- Litio (mayores concentraciones plasmáticas de litio).
- Propranolol (mayores concentraciones plasmáticas de propranolol).
- Sulfoniureas (hiperglucemia).
- Cisplatino (mayor riesgo de ototoxicidad inducida por diuréticos).
- Antiinflamatorios no esteroideos (menor respuesta diurética y toxicidad de salicilatos de dosis grandes de estos últimos).
- Probenecida (menor respuesta al diurético).
- Diuréticos tiazídicos (sinergia de la actividad diurética entre los dos fármacos, lo cual culmina en diuresis profunda).
- Anfotericina B (mayor posibilidad de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio de electrólitos).

USOS TERAPÉUTICOS. El uso principal de estos diuréticos es el tratamiento del edema pulmonar agudo. El incremento rápido de la capacitancia venosa junto con la natriuresis intensa y rápida aminoran las tensiones del llenado del ventrículo izquierdo y con ello alivian rápidamente el edema pulmonar. Estos diuréticos también se utilizan ampliamente para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva crónica en que conviene disminuir el volumen extracelular, para llevar al mínimo la congestión venosa y pulmonar (capítulo 28). Los diuréticos disminuyen de manera significativa las tasas de mortalidad y el riesgo de que la insuficiencia cardiaca empeore, y también mejoran la capacidad ergométrica. Los fármacos de este tipo se utilizan ampliamente para tratar la hipertensión (capítulo 28). Los inhibidores del cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ al parecer disminuyen la presión arterial con la misma eficacia que los inhibidores de los cotransportadores unidireccionales de sodio y cloro, y al mismo tiempo causan menores perturbaciones en el perfil de lípidos. A pesar de ello, la potencia relativa y la semivida de eliminación breve de los diuréticos de esta categoría los tornan menos útiles contra la hipertensión en comparación con los diuréticos tiazídicos.

El edema del síndrome nefrótico suele ser resistente al tratamiento con diuréticos menos potentes, y los que actúan en el asa de Henle a menudo son los únicos capaces de aminorar el edema masivo que aparece junto con dicha nefropatía. Los diuréticos de asa también se utilizan para tratar el edema y la ascitis en la cirrosis hepática; a pesar de ello, hay que tener gran cuidado de no inducir contracción volumétrica. En sujetos con sobredosis de fármacos cabe utilizar diuréticos de asa para inducir diuresis forzada y facilitar la eliminación más rápida del fármaco nocivo, por los riñones. Los diuréticos de esta categoría, en combinación con la administración de solución salina isotónica para evitar la depleción volumétrica, se administran para combatir la hipercalcemia. Los fármacos de este tipo interfieren en la capacidad de los riñones para producir orina concentrada; en consecuencia, el uso de ellos en combinación con la solución salina hipertónica es útil para combatir la hiponatremia que puede ser letal. Los diuréticos de esta categoría también se usan para tratar el edema que surge en la nefropatía crónica en que la curva de respuesta a las dosis puede desplazarse a la derecha y obliga a usar dosis mayores del diurético de asa (figura 25-8, en la 12a. edición del texto original).

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR UNIDIRECCIONAL DE NA^+-CL^- (TIAZÍDICOS Y DIURÉTICOS SEMEJANTES A ELLOS)

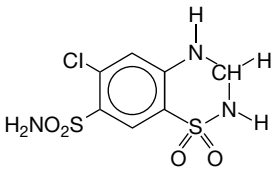
El término *diuréticos tiazídicos* suele abarcar a todos los inhibidores del cotransportador unidireccional de cloruro de sodio (cuadro 25-5) y han recibido tal nombre porque los inhibidores originales de este cotransportador eran derivados de la benzotiacidina. La categoría incluye actualmente medicamentos farmacológicamente similares a los diuréticos tiazídicos pero con estructuras diferentes (diuréticos similares a tiacidas).

Cuadro 25-5

Inhibidores del cotransporte unidireccional de Na^+-Cl^- (diuréticos tiazídicos y similares a ellos).

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGESTIÓN	Semivida (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Bendroflumetiacida	10	~ 100%	3 a 3.9	~ 30% R, ~ 70% M
Clorotiacida	0.1	9 a 56% (dependiente de la dosis)	~ 1.5	R
Hidrocloriacida	1	~ 70%	~ 2.5	R
Hidroflumetiacida	1	~ 50%	~ 17	40 a 80% R, 20 a 60% M
Meticlotiacida	10	ID	ID	M
Politiacida	25	~ 100%	~ 25	~ 25% R, ~ 75% U
Triclormetiacida	25	ID	2.3 a 7.3	R
Clortalidona	1	~ 65%	~ 47	~ 65% R, ~ 10% B, ~ 25% U
Indapamida	20	~ 93%	~ 14	M
Metolazona	10	~ 65%	ID	~ 80% R, ~ 10% B, ~ 10% M
Quinetazona	1	ID	ID	ID

Abreviaturas: R, excreción del fármaco intacto por riñones; M, metabolismo; B, excreción del fármaco intacto por la bilis; U, vía desconocida de eliminación; ID, datos insuficientes.



HIDROCLOROTIAZIDA

MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN. Los diuréticos tiazídicos inhiben el transporte de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, el túbulo proximal puede constituir un sitio secundario de acción.

En la figura 25-5 se ilustra el modelo actual de transporte electrolítico en el túbulo contorneado distal. El transporte es impulsado por una bomba de sodio en la membrana basolateral. La energía libre en el gradiente electroquímico del Na^+ es aprovechada por un cotransportador unidireccional de cloruro de sodio en la membrana luminal, que introduce el cloruro en la célula epitelial contra su gradiente electroquímico. En este punto hay salida pasiva del cloruro por la membrana basolateral gracias a la participación de un conducto del mismo ion. Los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransportador de cloruro de sodio (llamado *ENCCl* o *TSC*), que se expresa de forma predominante en los riñones y se localiza en la membrana apical de las células epiteliales del túbulo contorneado distal. La expresión del contransportador unidireccional es regulada por la aldosterona y las mutaciones en él originan una forma de alcalosis hipopotasémica hereditaria llamada síndrome de Gitelman.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN DE ORINA. Los inhibidores del cotransportador de cloruro de sodio incrementan la excreción de dicha sustancia. Sin embargo, las tiacidas son eficaces sólo moderadamente (p. ej., la excreción máxima de la carga filtrada de sodio es de únicamente 5%), porque cerca de 90% de la carga de dicho ion se reabsorbe antes de que se alcance el túbulo contorneado distal. Algunos diuréticos tiazídicos también son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica, efecto que incrementa la excreción de HCO_3^- y fosfato y probablemente explica sus efectos débiles en túbulos proximales. Los inhibidores del cotransportador unidireccional de cloruro de sodio incrementan la excreción de potasio y de ácido titulable, por el mismo mecanismo que priva en la diuresis de los fármacos con acción en asa de Henle. La administración de tiazídicos de manera inmediata y en grandes dosis aumenta la excreción de ácido úrico; sin embargo, dicha excreción disminuye después de la administración a largo plazo, por los mismos mecanismos expuestos en el caso de los diuréticos de asa. Los efectos inmediatos e intensos de los inhibidores del cotransportador unidireccional del cloruro de sodio, en la excreción de Ca^{2+} son variables; si se administran por largo tiempo los diuréticos tiazídicos aminoran la excreción de Ca^{2+}. En este caso el mecanismo entraña la mayor reabsorción proximal debida a la depleción volumétrica y también la participación de los efectos directos de las tiacidas para incrementar la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo contorneado distal. Los diuréticos tiazídicos también causan magnesiuria leve y su uso por largo tiempo puede originar deficiencia de magnesio, en particular en los ancianos. Los inhibidores de cotransportadores unidireccionales de cloruro de sodio impiden el transporte en el segmento diluyente cortical, y por esa razón los diuréticos tiazídicos aminoran la capacidad de los riñones para excretar orina diluida durante la diuresis hídrica. A pesar de ello, dado que el túbulo contorneado distal no participa en el mecanismo que genera hipertonicidad del espacio intersticial medular, los diuréticos tiazídicos no alteran la capacidad de los riñones para concentrar orina durante la hidropenia. En términos generales, los inhibidores del cotransportador unidireccional del cloruro de sodio no afectan el flujo sanguíneo por riñones y aminoran sólo de forma variable la filtración glomerular, y ello se debe a incrementos en la presión intratubular. Los tiazídicos ejercen mínima o nula influencia en la retroalimentación tubuloglomerular.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. El cuadro 25-5 señala los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores del cotransporte unidireccional del cloruro de sodio entre los que destaca la enorme diversidad de semividas de dichos fármacos. Las sulfonamidas, por ser ácidos orgánicos, son secretadas en el túbulo proximal por la vía de secreción de dichos ácidos. Los tiazídicos deben penetrar en la luz tubular para inhibir el cotransportador unidireccional de cloruro de sodio, y por tal razón, los fármacos como la probenecida disminuyen la respuesta diurética a las tiacidas al competir por el transporte al interior del túbulo proximal. Sin embargo, la unión a proteínas plasmáticas varía enormemente entre los diuréticos tiazídicos, y este parámetro es el que rige la contribución que hace la filtración a la llegada de una tiacida específica a los túbulos.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los diuréticos tiazídicos rara vez originan trastornos del SNC (como vértigo o cefaleas), del tubo digestivo, la sangre y la piel (como fotosensibilidad y erupciones cutáneas). La incidencia de disfunción eréctil es mayor con los inhibidores del cotransportador de cloruro de sodio que con otros antihipertensores, pero por lo común es tolerable. Al igual que ocurre con los diuréticos de asa, gran parte de los efectos adversos graves de los tiazídicos provienen de anormalidades del equilibrio hidroelectrolítico; dichos efectos comprenden depleción del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia.

Los diuréticos tiazídicos han ocasionado hiponatremia letal o casi letal y algunos pacientes están expuestos a un riesgo repetitivo de tal complicación con los ciclos de administración repetitivos.

Los diuréticos tiazídicos también disminuyen la tolerancia a la glucosa y pueden inducir diabetes mellitus latente. El mecanismo por el cual se deteriora dicha tolerancia al parecer entraña la menor secreción de insulina y alteraciones en el metabolismo de glucosa. La hiperglucemia disminuye cuando junto con los diuréticos se administra potasio. La hipopotasemia inducida por tiazídicos también aminora el efecto antihipertensor y la protección cardiovascular que brindan los tiazídicos en sujetos hipertensos. Los diuréticos tiazídicos también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de colesterol de LDL, el colesterol total y los triglicéridos totales. Tales diuréticos están contraindicados en personas hipersensibles a las sulfonamidas. Los fármacos de esta categoría pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes, los uricosúricos usados para combatir la gota, las sulfonilureas y la insulina, e intensificar los efectos de anestésicos, diazóxido, glucósidos digitálicos, litio, diuréticos de asa y vitamina D. La eficacia de los diuréticos tiazídicos puede disminuir por acción de los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores no selectivos o electivos de COX-2 y los secuestradores de ácidos biliares (disminución de la absorción de los tiazídicos). La anfotericina B y los corticoesteroides agravan el riesgo de hipopotasemia inducida por los diuréticos tiazídicos.

Una interacción farmacológica que puede ser letal y que justifica énfasis especial es la de los diuréticos tiazídicos y la quinidina. La prolongación del intervalo QT por este último fármaco puede hacer que surja taquicardia ventricular polimórfica (torsade de pointes; capítulo 29), anomalía que puede culminar en fibrilación ventricular letal. La hipopotasemia agrava el riesgo de la torsade de pointes inducida por quinidina, y la depleción de K^+ inducida por un diurético tiazídico puede explicar muchos casos de tal entidad electrocardiográfica inducida por quinidina.

USOS TERAPÉUTICOS. Los diuréticos tiazídicos se utilizan para tratar el edema que acompaña a cardiopatías (insuficiencia cardiaca congestiva); hepatopatías (cirrosis hepática) y nefropatías (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda). Con las posibles excepciones de la metolazona y la indapamida, casi todos los diuréticos tiazídicos son ineficaces si la filtración glomerular es < 30 a 40 ml/min. Tales diuréticos disminuyen la presión arterial en sujetos hipertensos, por lo que se utilizan ampliamente para tratar la hipertensión, solos o en combinación con otros antihipertensores (capítulo 27). Los diuréticos tiazídicos no son caros, son eficaces como otras clases de antihipertensores y se toleran satisfactoriamente. Se administran una vez al día, no necesitan ajustes de dosis y poseen pocas contraindicaciones. Aún más, tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se combinan con otras clases de antihipertensores.

Los diuréticos tiazídicos que disminuyen la excreción de calcio por orina a veces se utilizan para tratar la nefrolitiasis por Ca^{2+} y pueden ser útiles para combatir la osteoporosis (capítulo 44); son el elemento principal para tratar la diabetes insípida nefrógena al disminuir el volumen de orina, incluso 50%. Parecería un contrasentido tratar con un diurético un trastorno en que aumentó el volumen de orina y los tiazídicos aminoran la capacidad de los riñones para excretar agua libre; intensifican la reabsorción de agua en túbulo proximal (consecuencia de la contracción volumétrica) y bloquean la capacidad del túbulo colector principal para formar orina diluida; este último efecto hace que aumente la osmolalidad de la orina. Otros haluros son excretados por procesos renales similares a los que intervienen con el cloruro, razón por la cual los diuréticos tiazídicos pueden ser útiles para tratar la intoxicación por bromuros.

INHIBIDORES DE LOS CONDUCTOS DE Na^+ DEL EPITELIO RENAL (DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO)

Los dos únicos fármacos de esta clase en uso clínico son el triamtereno y la amilorida. Éstos causan aumento mínimo de la excreción de NaCl y por lo común se utilizan por sus acciones anticaliuréticas para superar los efectos de estos diuréticos que intensifican la excreción de potasio. En consecuencia los dos fármacos, junto con la espironolactona (que se describe en la sección siguiente), suelen clasificarse como *diuréticos ahorradores de potasio* (K^+).

Los dos fármacos mencionados son bases orgánicas y son transportados por el mecanismo secretor correspondiente a ellas en el túbulo proximal y poseen mecanismos de acción similares (figura 25-5). Las células principales en la parte final del túbulo distal y el conducto colector poseen en sus membranas luminales conductos de Na^+ epitelial, que constituye una vía conductora para la penetración de dicho ion al interior de la célula contra un gradiente electroquímico generado por la bomba de Na^+ basolateral. La mayor permeabilidad de la membrana luminal respecto al ion sodio la despolariza, pero no ocurre lo mismo con la membrana basolateral y así se genera una diferencia de potencial transepitelial con negatividad de la luz o interior del túbulo; dicho voltaje transepitelial constituye una fuerza impulsora importante para la secreción de K^+ al interior de la luz, por acción de los conductos de K^+ en la membrana luminal. Los inhibidores de anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa y los tiazídicos incrementan la llegada de sodio a la zona final del túbulo distal y el conducto colector, situación que a menudo se acompaña del incremento de la excreción de K^+ y H^+.

La amilorida bloquea los conductos de Na^+ epiteliales en la membrana luminal de las células principales en la zona final del túbulo distal y el conducto colector. El conducto de sodio sensible a amilorida (clasificado como *ENaC*) comprende tres subunidades (α, β y γ). La subunidad α basta para que se mantenga la actividad del conducto, pero se induce la permeabilidad máxima al sodio cuando las tres subunidades se coexpresan en la misma célula y tal vez forman una estructura tetramérica que consiste en dos de las subunidades α, una subunidad β y una subunidad γ. El síndrome de Liddle es una forma dominante autosómica de la hipertensión con expansión volumétrica hiporreninémica que proviene de mutaciones en las subunidades β o γ, lo cual ocasiona mayor actividad basal de ENaC.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN URINARIA. La zona final del túbulo distal y el conducto colector tienen escasa capacidad de reabsorber solutos, razón por la cual el bloqueo del conducto de Na^+ en esa parte de la nefrona incrementa de modo mínimo la excreción de Na^+ y Cl^- (cerca de 2% de la carga filtrada). El bloqueo de los conductos de Na^+ hiperpolariza la membrana luminal y aminora el voltaje transepitelial con negatividad en la luz tubular. Dado que la diferencia de potencial con negatividad en la luz normalmente se opone a la reabsorción del catión y facilita su secreción, la atenuación del voltaje con negatividad luminal aminora los índices de excreción de K^+, H^+ Ca^{2+} y Mg^{2+}. La contracción volumétrica puede intensificar la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal. Por tal razón la administración de la amilorida y el triamtereno por largo tiempo puede disminuir la excreción de dicho ácido. Los dos ácidos tienen efecto mínimo o ausente en la hemodinámica del riñón y no alteran la retroalimentación tubuloglomerular.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. El cuadro 25-6 incluye datos farmacocinéticos de la amilorida y el triamtereno. El primer fármaco es eliminado preferentemente por excreción del medicamento intacto por la orina. El segundo se metaboliza en el hígado hasta su metabolito activo, el sulfato de 4-hidroxitiamtereno, que es excretado por la orina. Por tal razón, puede aumentar la toxicidad por triamtereno en casos de hepatopatías e insuficiencia renal.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INDICACIONES MEDICAMENTOSAS. La reacción adversa más peligrosa de los inhibidores del conducto de Na^+ renal es la hiperpotasemia, que puede ser letal. En consecuencia, están contraindicados la amilorida y el triamtereno en personas con hiperpotasemia y en pacientes con un mayor riesgo de presentarla (aquellos con insuficiencia renal, los que reciben otros diuréticos ahorradores de K^+, aquellos a los que se administran inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o incluso quienes reciben potasio complementario). Los NSAID incrementan también la posibilidad de hiperpotasemia en individuos que reciben inhibidores del conducto de Na^+. La medición sistemática y frecuente de la potasemia es esencial en personas que reciben diuréticos ahorradores de potasio. Los cirróticos están predispuestos a mostrar megaloblastosis por la deficiencia de ácido fólico, y el triamtereno, que es un agonista débil de dicho ácido, puede aumentar la posibilidad de dicho fenómeno adverso. El triamtereno también disminuye la tolerancia a la glucosa, induce fotosensibilización y se ha vinculado con nefritis intersticial y cálculos renales. Los dos fármacos originan efectos secundarios en el SNC, tubo digestivo, sistema osteomuscular, piel y sangre. Las reacciones adversas más comunes con la amilorida son náusea, vómito, diarrea y cefaleas; las del triamtereno son náusea, vómito, calambres en piernas y mareos.

USOS TERAPÉUTICOS. Dada la pequeña nutriuresis inducida por los inhibidores del conducto de Na^+, los dos fármacos mencionados pocas veces se utilizan solos en el tratamiento del edema y la hipertensión, y su principal utilidad reside al combinarlos con otros diuréticos. La administración conjunta de un inhibidor del conducto de Na^+ aumenta la respuesta diurética y antihipertensora de los diuréticos tiazídicos y de asa. De mayor importancia, la capacidad de los inhibidores del conducto mencionado para disminuir la excreción del potasio, tiende a rebasar los efectos caliuréticos de los tiazídicos y de los diuréticos de asa, y como resultado, las concentraciones plasmáticas de potasio serán normales.

El síndrome de Liddle se puede tratar eficazmente con inhibidores del conducto de Na^+. Se ha demostrado que la amilorida en aerosol mejora el mecanismo de limpieza mucociliar en individuos con fibrosis quística. La amilorida, al inhibir la absorción de Na^+ de la superficie de las células epiteliales de las vías respiratorias, incrementa la hidratación de las secreciones de tales vías y con ello intensifica el mecanismo de limpieza mucociliar. También es útil en casos de diabetes insípida nefrógena inducida por litio porque bloquea el transporte de dicho ion al interior de las células de túbulos colectores.

Cuadro 25-6

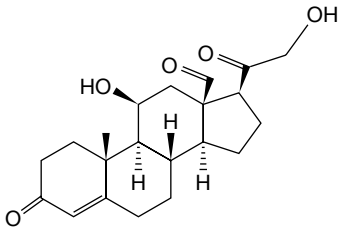
Inhibidores de los conductos de Na^+ de epitelio renal (diuréticos ahorradores de K^+).

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGERIDOS	Semivida (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Amilorida	1	15 a 25%	~ 21	R
Triamtereno	0.1	~ 50%	~ 4	M

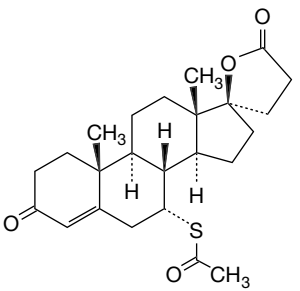
Abreviaturas: R, excreción del fármaco intacto por riñones; M, metabolismo; sin embargo, el triamtereno es transformado en un metabolito activo excretado en la orina.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES (ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA, DIURÉTICOS AHORRADORES DE K^+)

Los mineralocorticoides causan retención de sodio y agua e incrementan la excreción de K^+ y H^+ al unirse a receptores de mineralocorticoides (MR) específicos. En Estados Unidos se cuenta con dos antagonistas de MR que son la espironolactona y la eplerenona (cuadro 25-7).



ALDOSTERONA



ESPIRONOLACTONA

MECANISMOS Y SITIO DE ACCIÓN (figura 25-6). Las células epiteliales en la zona final del túbulo distal y el conducto colector contienen receptores de mineralocorticoides (MR) con una gran afinidad por la aldosterona. Cuando esta última se une a tales receptores, el complejo MR/aldosterona se desplaza al núcleo, sitio que regula la expresión de múltiples productos génicos que han sido llamados *proteínas inducidas por aldosterona* (AIP, *aldosterone-induced proteins*). En consecuencia, se incrementa el transporte transepitelial de cloruro de sodio y también se intensifica el voltaje transepitelial con negatividad en la luz del túbulo. Este último efecto incrementa la fuerza de impulsión para la secreción de K^+ y H^+ al interior de la luz tubular.

Los fármacos como la espironolactona y la eplerenona inhiben de forma competitiva la unión de la aldosterona con el receptor de MR. A diferencia del complejo MR/aldosterona, el que se forma entre MR y la espironolactona no es capaz de inducir la síntesis de proteínas inducidas por aldosterona. Los dos diuréticos mencionados bloquean los efectos biológicos de la aldosterona, y por esa razón se les conoce también como *antagonistas de aldosterona.* Los fármacos de esta categoría son los únicos diuréticos que no necesitan penetrar en la luz tubular para inducir la diuresis.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN POR ORINA. Los efectos de los antagonistas de receptores de mineralocorticoides en la excreción por orina son muy semejantes a los inducidos por los inhibidores del conducto de Na^+ del epitelio renal. Sin embargo, a diferencia de los inhibidores del conducto de Na^+, la eficacia clínica de los antagonistas de MR está en función de las concentraciones de aldosterona endógena. Cuanto mayor sea la cantidad de esta última, mayores serán los efectos de los antagonistas de MR en la excreción por orina. Estos antagonistas tienen mínimo o nulo efecto en la hemodinámica renal y no alteran la retroalimentación tubuloglomerular.

OTRAS ACCIONES. La espironolactona muestra afinidad moderada por los receptores de progesterona y andrógeno y con ello induce efectos adversos como ginecomastia, impotencia e irregularidades menstruales. Al poseer el grupo 9,11-epóxido, la eplerenona muestra poca afinidad por los receptores de progesterona y andrógeno (< 1% y < 0.1%

Cuadro 25-7

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K^+).

FÁRMACO	DISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGERIDO	Semivida (h)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Espironolactona	~ 65%	~ 1.6	M
Canrenona[a]	ID	~ 16.5	M
Canrenoato[a] de potasio	ID	ID	M
Eplerenona	ID	~ 5	M

Abreviaturas: M, metabolismo; ID, datos insuficientes.
[a]No se distribuye en Estados Unidos.

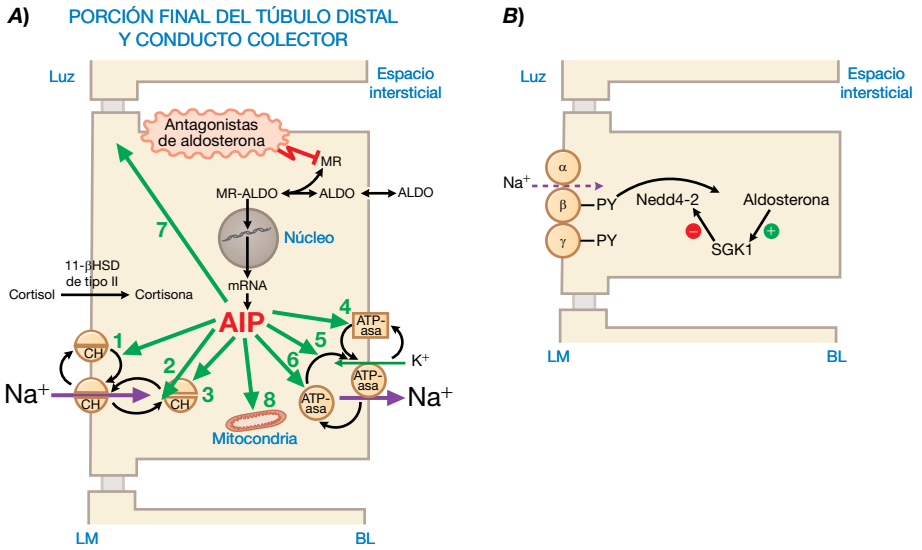


Figura 25-6 *Efectos de la aldosterona en la porción final del túbulo distal y conducto colector y mecanismo diurético de los antagonistas de la aldosterona.* ***A)*** El cortisol también muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides (MR), pero es inactivado en la célula por el tipo II de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD). ***B)*** La aldosterona aumenta el número de moléculas de la cinasa-1 del suero y regulada por glucocorticoides (SGK)-1. SGK-1 fosforila e inactiva Nedd4-2, una ligasa de proteína-ubicuitina que actúa en ENaC que culmina en su degradación. Nedd4-2 fosforilada deja de interactuar con el motivo PY de ENaC; como resultado, la proteína no es ubicuitinada y permanece en la membrana, lo que permite la mayor penetración de sodio en la célula.

1. Activación de los conductos de Na^+ de la membrana.
2. Inhibición de la extracción del conducto de Na^+ (ENaC), de la membrana.
3. Síntesis *de novo* de conductos de Na^+.
4. Activación de la ATPasa de Na^+, K^+ de la membrana.
5. Redistribución de ATPasa de Na^+, K^+ del citosol a la membrana.
6. Síntesis *de novo* de ATPasa de Na^+, K^+.
7. Cambios en la permeabilidad de las uniones ocluyentes.
8. Mayor producción mitocondrial de ATP.

Abreviaturas: AIP, proteínas inducidas por aldosterona; ALDO, aldosterona; CH, conducto iónico; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal.

respectivamente), en comparación con la espironolactona. Las grandes concentraciones de esta última interfieren en la biosíntesis de esteroides al inhibir las esteroide-hidroxilasas, y estos efectos tienen escasa importancia clínica.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. La espironolactona se absorbe parcialmente (cerca de 65%); se metaboliza en forma extensa (incluso durante su primer paso por el hígado); se incorpora en la recirculación enterohepática; se une ávidamente a proteínas y tiene una semivida breve (en promedio 1.6 h). La semivida se prolonga a 9 h en cirróticos. La eplerenona tiene biodisponibilidad satisfactoria después de su administración oral y se elimina de modo predominante por el metabolismo por intervención de CYP3A4 hasta la forma de metabolitos inactivos con una semivida cercana a 5 h. La canrenona y el canrenoato de K^+ también se utilizan en seres humanos; el segundo no es activo, pero se transforma en canrenona.

TOXICIDAD, EFECTOS ADVERSOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. La hiperpotasemia es el riesgo principal que conllevan los antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Por esa causa, tales fármacos están contraindicados en individuos con hiperpotasemia y los expuestos a un mayor riesgo de presentarla. Los antagonistas de MR también inducen acidosis metabólica en cirróticos. Los salicilatos pueden aminorar la secreción tubular de canrenona y disminuir la eficacia diurética de la espinorolactona; esta última puede alterar la eliminación de cardioglucósidos. Por la afinidad que muestra por otros receptores de esteroides, la espironolactona puede ocasionar ginecomastia, impotencia, disminución del apetito sexual, hirsutismo, enronquecimiento de la voz e irregularidades menstruales. Este diurético también puede inducir, diarrea, gastritis, hemorragia gástrica y úlceras pépticas (el fármaco está contraindicado en personas con úlcera péptica). Entre las reacciones adversas en el SNC están somnolencia, letargo, ataxia, confusión y cefalea. La espironolactona puede ocasionar erupciones cutáneas y

en contadas ocasiones discrasias sanguíneas. Los inhibidores potentes de CYP3A4 también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de eplerenona, y los fármacos de esta categoría no deben administrarse a personas que ya la recibían de antemano y viceversa. Salvo la hiperpotasemia y los trastornos del tubo digestivo, la frecuencia de fenómenos adversos con la eplerenona es similar a la observada con el placebo.

USOS TERAPÉUTICOS. La espironolactona suele administrarse junto con diuréticos tiazídicos o de asa en el tratamiento del edema y la hipertensión. Tales combinaciones hacen que aumente la movilización de líquido de edema y al mismo tiempo originan menores perturbaciones de la homeostasia de K^+. La espironolactona es en particular útil para tratar la hipertensión resistente causada por hiperaldosteronismo primario (adenomas o hiperplasias de ambas suprarrenales) y del edema resistente que acompaña al aldosteronismo secundario (insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis intensa). Se considera a la espironolactona como el diurético más indicado en sujetos con cirrosis hepática; si se añade a las medidas corrientes, tal combinación disminuye sustancialmente las cifras de morbilidad y mortalidad así como arritmias ventriculares en sujetos con insuficiencia cardiaca (capítulo 28). Es escasa la experiencia con la eplerenona en seres humanos. Al parecer es un fármaco antihipertensor inocuo y eficaz. En individuos con infarto agudo del miocardio, complicado por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la adición de eplerenona a las medidas médicas óptimas aminoró de forma significativa la tasa de morbilidad y mortalidad.

INHIBIDORES DEL CONDUCTO CATIÓNICO INESPECÍFICO: PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS AURICULARES

Cuatro péptidos natriuréticos asumen importancia en el campo de la fisiología humana. El péptido natriurético auricular, el péptido natriurético encefálico, el péptido natriurético de tipo C y la urodilantina. El conducto colector de la parte interna de la médula constituye el principal sitio de acción de los péptidos natriuréticos (NP).

Tres péptidos natriuréticos que son el auricular, el encefálico y el de tipo C comparten un anillo de aminoácidos de 17 miembros homólogos y comunes unidos por un enlace de disulfuro entre residuos cisteínicos, aunque son productos de genes diferentes. La urodilatina, que guarda también semejanza estructural, es producto de la modificación alterada de la misma molécula precursora que AMP y posee cuatro aminoácidos adicionales en la terminal N. El péptido natriurético auricular y el encefálico son producidos por el corazón en reacción a la distensión parietal; el péptido natriurético de tipo C proviene de las células del endotelio y de riñones; la urodilantina aparece en los riñones y en la orina. Los receptores NP (NPR, *natriuretic peptide receptors*) clasificados en tipos A, B y C son monoincluyentes de la membrana. Los NPR tipo A (se ligan al péptido natriurético auricular y encefálico) y los NPR tipo B (se ligan al péptido natriurético de tipo C) poseen dominios intracelulares con actividad de guanilato ciclasa y un elemento de proteína cinasa. Los NPR tipo C (se unen a todos los NP) tiene un dominio intracelular truncado y pueden auxiliar en la eliminación de NP. Los diversos NP muestran efectos que de algún modo se "traslapan", es decir, tienen puntos comunes y originan natriuresis e inhibición de la producción de renina y aldosterona, y vasodilatación (el resultado del aumento de GMP cíclico en músculo liso vascular).

MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN. El conducto colector de la parte interna de la médula (IMCD; *inner medullary collecting duct*) es el sitio final en la nefrona en la cual se reabsorbe sodio. En ese sitio tal fenómeno puede abarcar 5% de la carga de Na^+ filtrado. Los efectos de los péptidos natriuréticos son mediados por acciones del monofosfato de guanosina cíclico (GMP, *guanosine monofosfate*) en los transportadores de sodio (figura 25-7). En dicho conducto colector se expresan dos tipos de conductos de Na^+. El primero es un conducto de cationes activados por nucleótidos cíclicos (CNG, *cyclic nucleotide gated*), no selectivo de 28pS sensible a la amilorida; tal conducto es inhibido por cGMP y por el péptido natriurético auricular a través de su capacidad de estimular la actividad de guanilato ciclasa propia de la membrana y elevar la concentración de cGMP celular. El segundo tipo de conducto de Na^+ expresado en el IMCD es ENaC, el conducto de sodio altamente selectivo de 4pS, de baja conductancia. La mayor parte de la reabsorción del ion sodio en el IMCD es mediada por el conducto de cationes activados por nucleótidos cíclicos.

EFECTOS EN LA EXCRECIÓN URINARIA Y LA HEMODINÁMICA RENAL. La nesiritida (péptido natriurético encefálico obtenido por bioingeniería humana) inhibe el transporte de Na^+ en la nefrona proximal y la distal, pero su efecto primario se localiza en el IMCD. La excreción de dicho ion por la orina aumenta con la nesiritida, pero el efecto puede disminuirse por la intensificación de la reabsorción de Na^+ en los segmentos anterógrados de la nefrona. La filtración glomerular aumenta en respuesta a la nesiritida en personas normales, pero en sujetos tratados que tienen insuficiencia cardiaca congestiva puede aumentar, disminuir o no cambiar dicha filtración.

OTROS USOS. La administración de nesiritida disminuye las resistencias sistémica y pulmonar y la presión de llenado del ventrículo izquierdo, e induce un incremento secundario en el gasto cardiaco.

ELIMINACIÓN. Los péptidos natriuréticos se administran por vía intravenosa. La semivida de distribución de la nesiritida es de unos 2 min y la semivida media terminal es de 18 min. No hay necesidad de ajustar las dosis en casos de disfunción renal.

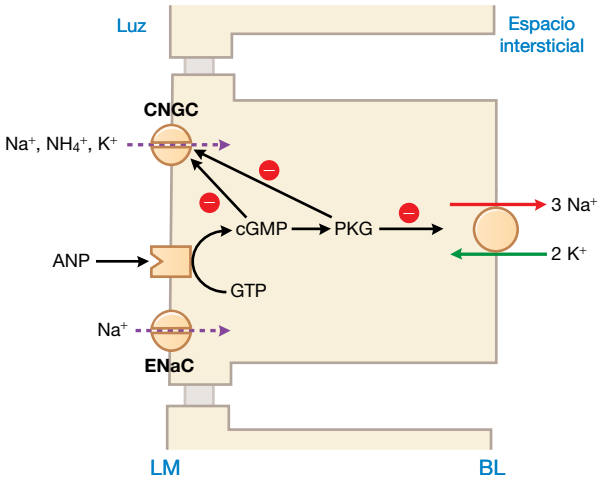


Figura 25-7 *Transporte de Na^+ por el conducto colector de la médula interna (IMCD) y su regulación.* El Na^+ penetra en la célula IMCD en una de dos vías: a través del conducto de Na^+ epitelial (ENaC) y a través del conducto de catión inespecífico activado por nucleótidos cíclicos (CNGC) que transporta Na^+, K^+ y NH_4^+ y es activado por cGMP. En este momento sale Na^+ de la célula por intervención de ATPasa de Na^+, K^+. CNGC es la vía primaria para la penetración de Na^+ y es inhibida por los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) se unen a receptores de superficie (receptores A, B y C de péptidos natriuréticos). Los receptores A y B son isoformas de las partículas de guanilato ciclasa que sintetizan cGMP. Este último inhibe directamente CNGC y de manera indirecta a través de PKG. La activación de PKG también inhibe la salida de Na^+ por acción de ATPasa de Na^+, K^+.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS. Han surgido preocupaciones respecto a los efectos secundarios en el riñón y hay informes de que aumenta la mortalidad a corto plazo en personas que reciben nesiritida. Los incrementos de la concentración de creatinina sérica pudieran vincularse con disminución del volumen extracelular, dosis mayores de diuréticos utilizados, disminución de la presión arterial y activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona. El estudio llamado *Vasodilatación en el Tratamiento de CHF aguda* (VAMC, *Vasodilation in the Management of Acute CHF*) señaló que no aumentaba el riesgo con dosis pequeñas o moderadas de diuréticos, pero sí se incrementaba con dosis altas de diuréticos (> 160 mg de furosemida), aumento que era mayor conforme lo hacían las dosis. Los inhibidores orales de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) pueden agravar el riesgo de hipotensión, si se administran con nesiritida. No hay datos que sugieran que dicho diurético disminuya las cifras de mortalidad en corto o largos plazos en individuos con CHF descompensada o aguda.

USOS TERAPÉUTICOS. El péptido natriurético auricular obtenido por bioingeniería humana (Carperitida, disponible sólo en Japón) y péptido natriurético encefálico son los fármacos que se pueden conseguir, de dicha clase. Está en fase de desarrollo la urodilatina. El uso de niseritida debe circunscribirse a personas con CHF con descompensación aguda, con disnea en el reposo; es mejor no usar dicho fármaco en vez de diuréticos. La nesiritida disminuye los síntomas y mejora los parámetros hemodinámicos en pacientes con disnea en reposo, pero que no muestran hipotensión.

USO CLÍNICO DE DIURÉTICOS

SITIO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE DIURÉTICOS. El conocimiento de los sitios y los mecanismos de acción de los diuréticos amplía la comprensión de los aspectos clínicos de la farmacología de estos compuestos. La figura 25-5 resume los dos temas antes señalados.

UTILIDAD DE LOS DIURÉTICOS EN LA MEDICINA CLÍNICA. La figura 25-8 ilustra las tres estrategias fundamentales para movilizar el líquido de edema y aporta pistas útiles en el tratamiento:

- Corrección de la enfermedad primaria.
- Restricción de la entrada de Na^+.
- Administración de diuréticos.

La figura 25-9 aporta una síntesis útil que es el algoritmo de Brater, de gran peso lógico para la administración de estos fármacos (recomendaciones específicas respecto al fármaco, dosis, día y combinaciones medicamentosas) en sujetos con edema causado por trastornos renales, hepáticos o cardiacos.

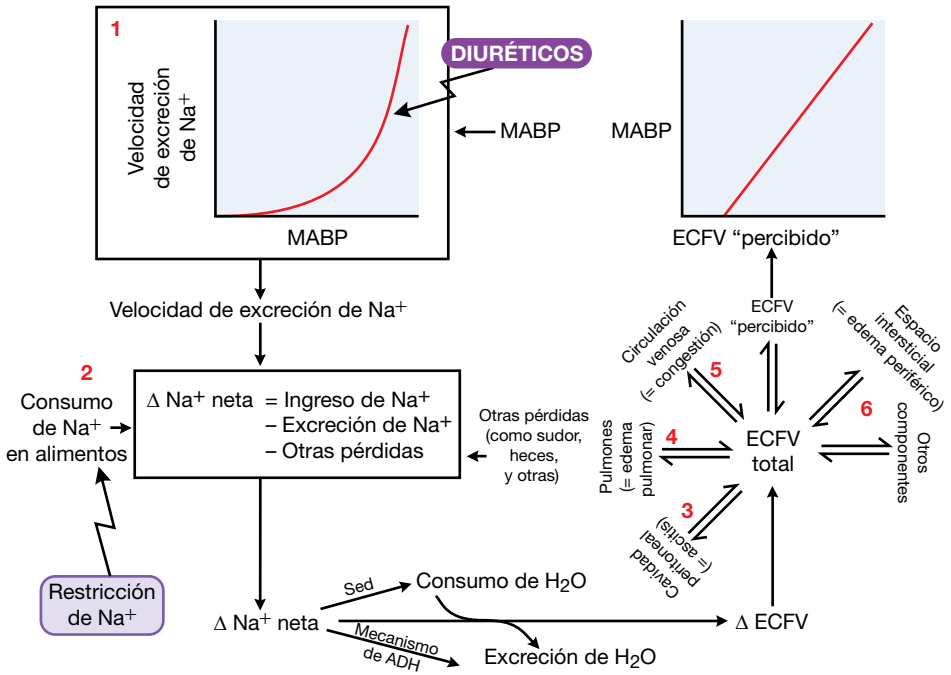


Figura 25-8 *Interrelaciones entre la función renal, la entrada de sodio, la homeostasis hídrica, la distribución del volumen extracelular y la presión arterial media.* Mecanismos fisiopatológicos de la formación de edema. 1. Desplazamiento de la curva de natriuresis de tensión renal hacia la derecha. 2. Entrada excesiva de Na^+ con los alimentos. 3. Mayor distribución del volumen extracelular (ECFV) a la cavidad peritoneal (p. ej., en caso de cirrosis hepática en que aumenta la presión hidrostática de sinusoides hepáticos) y culmina en la formación de ascitis. 4. Mayor distribución de ECFV a los pulmones (p. ej., en caso de insuficiencia de las cavidades izquierdas del corazón con mayor presión hidrostática capilar pulmonar) que culmina en edema pulmonar. 5. Mayor distribución de ECFV a la circulación venosa (como en la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón) que culmina en congestión venosa. 6. Edema periférico causado por la alteración de las fuerzas de Starling que hace que aumente la distribución de ECFV en el espacio intersticial (como en caso de disminución de las concentraciones de proteínas plasmáticas en el síndrome nefrótico, quemaduras intensas y hepatopatías).

La situación clínica es el elemento decisivo para saber si el enfermo debe recibir diuréticos y el régimen terapéutico que es necesario utilizar (tipo del fármaco, dosis, día de administración y rapidez de movilización del líquido de edema). El edema pulmonar masivo en sujetos con insuficiencia aguda de las cavidades izquierdas del corazón es una emergencia médica en que son necesarias medidas intensivas rápidas que incluyen la administración intravenosa de un diurético de asa. En tal situación no es apropiado el uso de diuréticos por vía oral. Por lo contrario, la congestión pulmonar y venosa leve que acompaña a la insuficiencia cardiaca crónica se trata mejor con diuréticos de asa por vía oral o tiazídicos cuya dosis se debe ajustar con gran cuidado para llevar al máximo la razón beneficio/riesgo. Los diuréticos de asa y los tiazídicos disminuyen las tasas de morbilidad y mortalidad en insuficiencia cardiaca: los antagonistas de MR también tienen las mismas acciones en la misma enfermedad, si reciben tratamiento óptimo con otros fármacos.

La administración periódica de diuréticos a cirróticos con ascitis elimina la necesidad de paracentesis o reduce el intervalo entre estos procedimientos, lo que incrementa la comodidad del paciente y conserva las reservas de proteínas que se pierden durante tal método. Los diuréticos disminuyen el edema que aparece en la insuficiencia renal crónica, pero por lo común se necesitan dosis mayores de los fármacos más potentes de asa. En el síndrome nefrótico suele ser frustrante la respuesta a este tipo de fármacos. En la insuficiencia renal crónica y la cirrosis, el edema no constituye un riesgo inmediato para la salud, pero menoscaba seriamente la calidad de vida. En esos casos se intenta sólo la eliminación parcial del líquido de edema, estrategia que se realiza lentamente a base de un régimen de diuréticos que logre su cometido con mínima perturbación de las funciones normales.

La *resistencia a diuréticos* denota el edema que se ha vuelto resistente a la acción de un diurético particular. En caso de surgir tal complicación con un diurético menos eficaz, hay que cambiarlo por otro, por ejemplo, sustituir un tiazídico por otro de asa. Sin embargo, la resistencia a los diuréticos de asa puede provenir de varias causas. Un origen evitable y frecuente de tal resistencia es la administración conjunta de NSAID. La producción de prostaglandinas y

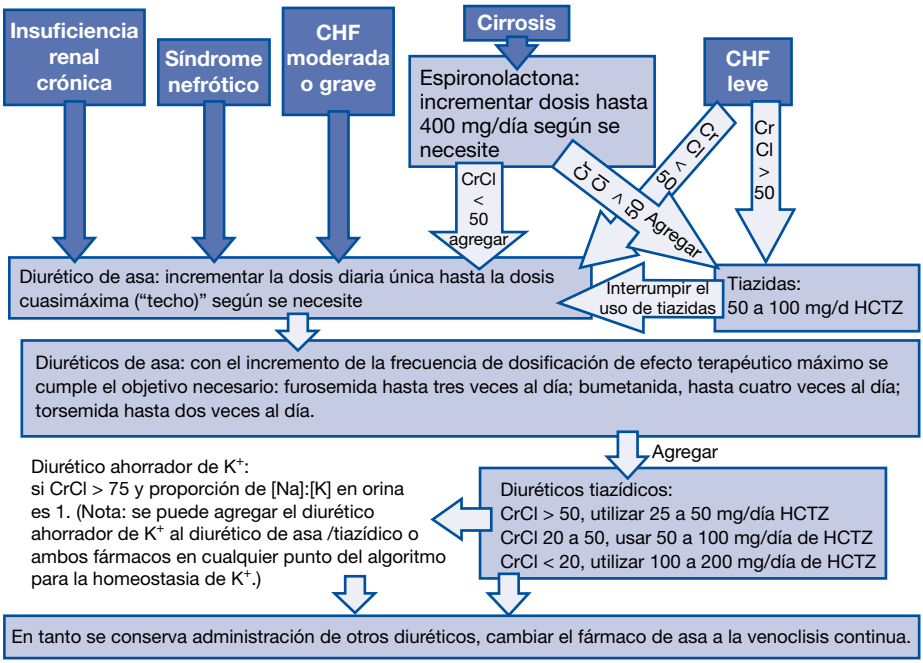


Figura 25-9 *"Algoritmo de Brater" para el tratamiento con diuréticos en casos de insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca congestiva y cirrosis.* El lector seguirá los pasos del algoritmo hasta alcanzar la respuesta adecuada; en caso de alcanzarla pasará a la etapa siguiente. Con fines de ilustración, el diurético tiazídico utilizado es la hidroclorotiacida (HCTZ). Se puede sustituir por otro diurético de tipo tiazídico y ajustar las dosis con base en el equivalente farmacológico de la dosis recomendada de HCTZ. *Es importante no combinar dos diuréticos ahorradores de potasio, ante el peligro de hiperpotasemia.* CrCl denota la depuración de creatinina en ml/min y la dosis máxima terapéutica señala la mínima dosis de diuréticos que origina un efecto casi máximo. Las dosis de diuréticos de asa y los regímenes posológicos para venoclisis intravenosas continuas de diuréticos de asa son específicas para cada cuadro patológico. Las dosis corresponden únicamente a adultos.

en particular PGE_2 es un mecanismo contrarregulador importante en estados en que disminuye el riego renal como serían la contracción volumétrica, la insuficiencia cardiaca congestiva y la cirrosis caracterizada por la activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) y el sistema nervioso simpático. La administración de NSAID bloquea los efectos mencionados mediados por prostaglandinas que "se contraponen" al eje de RAA y el sistema nervioso simpático, lo cual culmina en la retención de sodio y agua. Con los inhibidores selectivos de COX-2 también se produce resistencia a los diuréticos.

En la insuficiencia renal crónica, la disminución del flujo sanguíneo por los riñones reduce la llegada de diuréticos a esos órganos, y la acumulación de ácidos orgánicos endógenos establece competencia con los diuréticos de asa, por el transporte a nivel del túbulo proximal. En consecuencia, disminuye la concentración del diurético en el sitio activo en el interior del tubo. En el síndrome nefrótico la unión de los diuréticos a la albúmina luminal, según se planteó, limitaba la respuesta; sin embargo se ha rebatido la validez del concepto anterior. En la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y la insuficiencia cardiaca, puede observarse una menor reactividad al diurético por el incremento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo cual causa menor llegada de dicho ion a la nefrona distal.

El médico, frente a la resistencia a los diuréticos de asa, tiene varias opciones.

- El reposo absoluto puede restaurar la reactividad farmacológica al mejorar la circulación por los riñones.
- El incremento en la dosis de diuréticos de asa puede restaurar la reactividad; sin embargo, el aumento de la dosis que rebase la que originó un efecto terapéutico alto del diurético, no brinda beneficio alguno.
- La administración de dosis más bajas pero con mayor frecuencia o el goteo intravenoso continuo de un diurético de asa prolonga el lapso en que la concentración diurética eficaz se localiza en un sitio activo.
- El empleo de combinaciones que bloqueen de manera seriada más de un sitio en la nefrona puede originar interacción sinérgica entre dos diuréticos. Por ejemplo, la combinación de un diurético de asa con otro ahorrador de K^+ u otro tiazídico puede mejorar la respuesta terapéutica; sin embargo, no hay beneficio alguno

con la administración de dos fármacos del mismo tipo. Los diuréticos tiazídicos con notables efectos en túbulo proximal (como la metolazona) son en particular adecuados para el bloqueo seriado cuando se administran con un diurético de asa.

- La disminución en el consumo de sal disminuye la retención de Na^+ por diurético que nulifica los incrementos previos en la excreción de dicho ion.
- Programar la administración del diurético poco antes de los alimentos permite lograr una concentración eficaz del mismo en el interior del túbulo, en que es máxima la carga salina.

HOMEOSTASIA HÍDRICA

VASOPRESINA

La arginina vasopresina (*hormona antidiurética* o ADH [*antidiuretic hormone*] en seres humanos) es la principal hormona que regula la osmolalidad de líquidos corporales. Tal sustancia es liberada por la neurohipófisis, siempre que la privación de agua aumente la osmolalidad plasmática o si el aparato cardiovascular es afectado por hipovolemia, por hipotensión o ambos cuadros. La vasopresina actúa de forma predominante en el tubo colector de riñones al aumentar la permeabilidad de las membranas celulares al agua y así permitir a éstas desplazarse pasivamente contra el gradiente osmótico a uno y otro lados del conducto colector, y de ahí al compartimiento extracelular.

La vasopresina es un vasopresor/vasoconstrictor potente; también es un neurotransmisor, y entre sus acciones en el SNC están las que corresponden a la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH; *adrenocorticotropic hormone*) y la regulación del aparato cardiovascular, la temperatura y otras funciones viscerales. La hormona también induce la liberación de factores de coagulación por parte del endotelio vascular, e intensifica la capacidad de agregación plaquetaria.

FISIOLOGÍA

ANATOMÍA. El mecanismo antidiurético en los mamíferos tiene dos componentes anatómicos: el correspondiente al SNC que abarca síntesis, transporte, almacenamiento y liberación de vasopresina, y el sistema de conductos colectores de los riñones del que forman parte las células epiteliales que reaccionan a dicha hormona al intensificar su permeabilidad al agua. El primer componente del mecanismo antidiurético ha recibido el nombre de *sistema hipotalámico-neurohipofisario* y consiste en neuronas neurosecretoras cuyos pericarion están situados predominantemente en dos núcleos hipotalámicos específicos que son el núcleo supraóptico (SON, *supraoptic nucleus*) y el núcleo paraventricular (PVN, *paraventricular nucleus*). Los axones largos de neuronas magnocelulares en el SON y el PVN terminan en el lóbulo nervioso de la hipófisis posterior (neurohipófisis), sitio en que liberan oxitocina y vasopresina (figura 38-1).

SÍNTESIS. La vasopresina y la oxitocina se sintetizan predominantemente en el pericarion de las neuronas magnocelulares en SON y PVN. Las neuronas parvicelulares y el PVN también sintetizan la vasopresina, y esta función al parecer es regulada sólo a nivel transcriptivo. En los seres humanos se sintetiza una preprohormona de 168 aminoácidos (figura 25-10) para ser "empacada" en gránulos de la membrana. La prohormona contiene tres dominios: vasopresina (residuos 1-9); vasopresina (VP)-neurofisina (residuos 13-105) y VP-glucopéptido (residuos 107-145). El dominio de la vasopresina está ligado al de la VP-neurofisina por medio de una señal de procesamiento de Gly-Lys-Arg y VP-neurofisina está vinculado con el dominio de VP-glucopéptido por una señal de procesamiento de Arg. En los gránulos secretores actúan en forma seriada una endopeptidasa, una exopeptidasa, una monooxigenasa y una liasa, en la prohormona para generar vasopresina; VP-neurofisina (conocida a veces como neurofisina II) y VP glucopéptido. La síntesis y el transporte de vasopresina dependen de la conformación de la preprohormona. De forma particular, VP-neurofisina se une a la vasopresina y es de importancia decisiva para procesamiento, transporte y almacenamiento precisos de esta última. Las mutaciones genéticas en el péptido de señalización o VP-neurofisina causan diabetes insípida central.

SÍNTESIS DE VASOPRESINA FUERA DEL SNC. La vasopresina también es sintetizada por el corazón y la glándula suprarrenal. En el primer órgano, la mayor tensión parietal incrementa la síntesis de dicha hormona varias veces.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA. El principal estímulo fisiológico para que la neurohipófisis secrete vasopresina es el incremento de la osmolalidad plasmática. La hipovolemia/hipotensión profundas también constituyen un estímulo potente para la liberación de la hormona. Además, el dolor, la náusea y la hipoxia estimulan la secreción de tal sustancia y la liberación de la misma puede ser modificada por varias hormonas endógenas y fármacos.

HIPEROSMOLALIDAD. La cifra umbral de osmolalidad para la secreción se acerca a 280 mosm/kg. Por debajo de ésta, casi no se detecta la vasopresina del plasma, y por arriba de tal cifra, las concentraciones de la hormona son muy altas y hay una función relativamente lineal con la osmolalidad plasmática. Sobre tal base, un incremento de

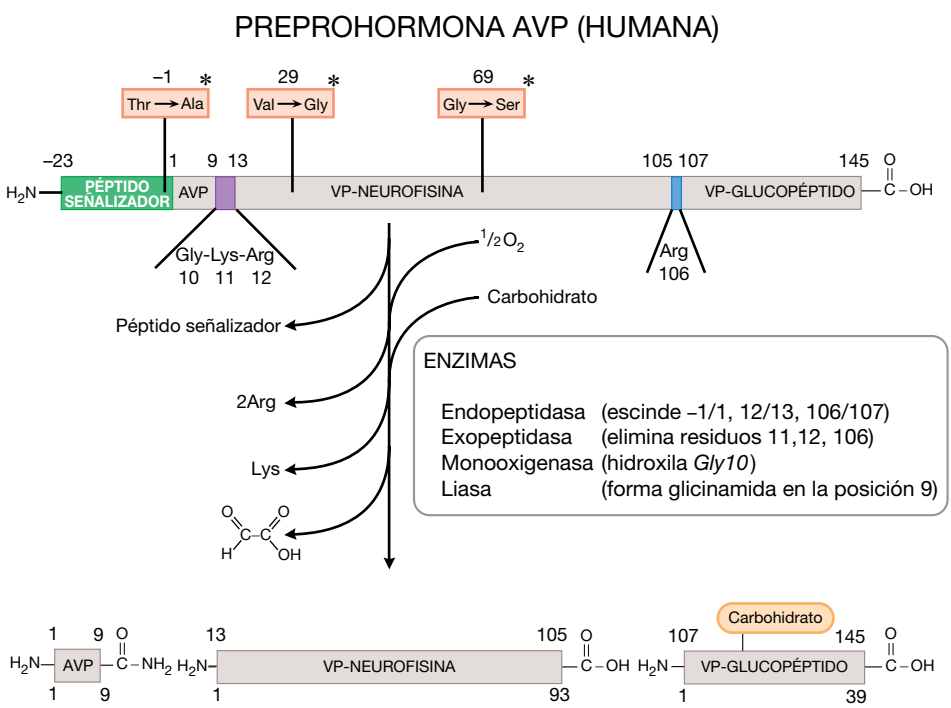


Figura 25-10 *Modificaciones de la preprohormona de arginina vasopresina humana (AVP).* Más de 40 mutaciones en un solo gen del cromosoma 20 que codifica la preprohormona de AVP causan la diabetes insípida central. *Los cuadros denotan las mutaciones que culminan en la aparición de dicha enfermedad.

2% de la osmolalidad plasmática causa un aumento de dos a tres veces en los niveles plasmáticos de vasopresina, situación que a su vez origina la reabsorción mayor de agua sin solutos, con un aumento de la osmolalidad de la orina. Los aumentos de la osmolalidad plasmática que rebasen 290 mosm/kg causan un deseo ávido por agua (sed); por tal razón, el sistema de vasopresina permite que el organismo soporte periodos más largos sin sed, y en el caso de que no se disponga de agua, el organismo podrá sobrevivir lapsos más largos sin ésta. Por arriba de la osmolalidad plasmática cercana a 290 mosm/kg, las cantidades de vasopresina plasmática rebasan los 5 p*M*. La concentración en orina es máxima (en promedio 1 200 mosm/kg) cuando los niveles de vasopresina rebasan los 5 p*M,* razón por la cual la defensa ulterior contra la hipertonicidad depende totalmente del consumo de agua y no de la disminución de la pérdida hídrica (para más detalles consúltese la figura 25-17 en la 12a. edición del texto original).

OSMORRECEPTORES PORTA EN EL HÍGADO. La carga oral de sal activa los osmorreceptores porta del hígado, lo cual hace que aumente la liberación de vasopresina; dicho mecanismo incrementa la cantidad de ella en plasma, incluso antes de que la carga salina ingerida aumente la osmolalidad plasmática.

HIPOVOLEMIA E HIPOTENSIÓN. La secreción de vasopresina se regula por mecanismos hemodinámicos, que incluyen cambios en el volumen sanguíneo eficaz, en la presión arterial o en ambos. Sea cual sea la causa (como hemorragia, depleción de Na^+, administración de diuréticos, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática con ascitis y función suprarrenal o fármacos hipotensores), la disminución del volumen sanguíneo eficaz, la presión arterial o ambos elementos, se acompaña de grandes concentraciones de vasopresina circulante. Sin embargo, a diferencia de la osmorregulación la regulación hemodinámica de la secreción de vasopresina es exponencial; se sabe que pequeños incrementos en el volumen sanguíneo (5%), en la presión arterial o en ambos, ejercen efecto mínimo o nulo en la secreción de vasopresina, en tanto que decrementos mayores (20 a 30%) aumentan las concentraciones de la hormona 20 a 30 veces de la concentración normal (rebasa la concentración de vasopresina necesaria para inducir la antidiuresis máxima). La vasopresina es uno de los vasoconstrictores más potentes que se conocen, y la secreción de ésta como respuesta a la hipovolemia o la hipotensión constituye un mecanismo para impedir el colapso cardiovascular durante periodos de pérdida sanguínea profunda, hipotensión o ambos factores. La regulación hemodinámica de la secreción de la hormona no interrumpe la regulación osmótica; más bien, la hipovolemia/hipotensión alteran "el punto prefijado" y la forma de la curva de la relación osmolalidad/vasopresina plasmáticas (figura 25-11).

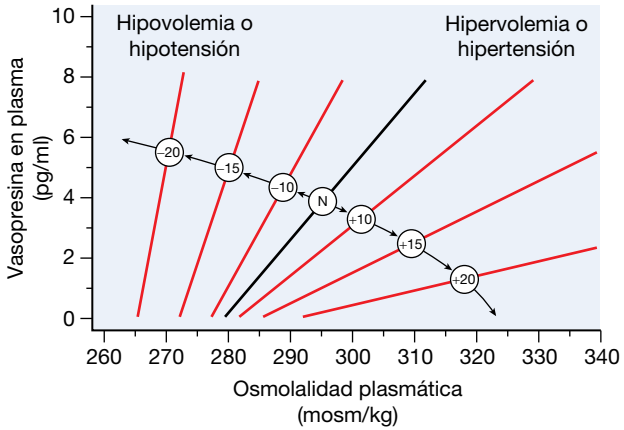


Figura 25-11 *Interacciones entre la osmolalidad y la hipovolemia/hipotensión.* Los números dentro de círculos señalan el incremento porcentual (+) o decremento (−) en el volumen sanguíneo o la presión arterial. La letra N denota volumen sanguíneo normal/presión arterial. (Reimpreso con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Robertson G.L., Shelton R.L., Athar S., The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int,* 1976;10:25, Copyright © 1976.)

Las vías neuronales que median la regulación hemodinámica de la liberación de vasopresina son diferentes de las que participan en la osmorregulación. Los barorreceptores en la aurícula y el ventrículo izquierdos y las venas pulmonares perciben el volumen sanguíneo (tensiones de llenado), y los barorreceptores en el seno carotídeo y la aorta "vigilan" la presión arterial. Los impulsos nerviosos llegan a núcleos del tallo encefálico predominantemente a través del tronco vagal y el nervio glosofaríngeo; tales señales son reencauzadas finalmente al SON y al PVN.

HORMONAS Y NEUROTRANSMISORES. Las neuronas magnocelulares que sintetizan vasopresina tienen un conjunto grande de receptores en el pericarion y en sus terminaciones; de ese modo, puede intensificarse o disminuir la liberación de vasopresina por acción de agentes químicos en ambos extremos de las neuronas mencionadas. También, las hormonas y los neurotransmisores modulan la secreción de vasopresina al estimular o inhibir las neuronas en núcleos que establecen proyecciones directas o indirectas con SON y PVN. No hay certeza en la modulación de la secreción de dicha hormona por muchas sustancias similares o neurotransmisores, a causa de las complejidades mencionadas. Algunos agentes estimulan la secreción de esta sustancia que incluyen acetilcolina (por medio de receptores nicotínicos), histamina (por receptores H_1), dopamina (por los receptores D_1 y D_2), glutamina, aspartato, colecistocinina, neuropéptido Y, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas y angiotensina II (Ang II). Entre los inhibidores de la secreción de esta hormona están péptido natriurético auricular, el ácido aminobutírico γ y los opioides (en particular la dinorfina a través de los receptores κ). Los efectos de Ang II han concentrado la mayor atención. Ang II sintetizado en el encéfalo y la angiotensina circulante de este tipo pueden estimular la liberación de vasopresina. La inhibición de la conversión de Ang II en Ang III bloquea la liberación de vasopresina inducida por Ang II y sugiere que Ang III es el principal péptido efector del sistema encefálico de renina-angiotensina que controla la liberación de la hormona.

FÁRMACOS. Diversos medicamentos alteran la osmolalidad de la orina al estimular o inhibir la secreción de vasopresina. En muchos casos se desconoce el mecanismo por el cual ocurre tal situación. Entre las sustancias que estimulan la secreción de vasopresina están vincristina, ciclofosfamida, antidepresores tricíclicos, nicotina, adrenalina y grandes dosis de morfina. El litio, que inhibe los efectos de la vasopresina en riñones, también intensifica la secreción de esta hormona. Las sustancias que inhiben la secreción de la misma incluyen etanol, difenilhidantoinato, morfina en dosis pequeñas, glucocorticoides, flufenazina, haloperidol, prometacina, oxilorfan y butorfanol. La carbamazepina actúa en los riñones para ocasionar antidiuresis en personas con diabetes insípida central, pero en realidad inhibe la secreción de vasopresina por algún mecanismo central.

FARMACOLOGÍA BÁSICA

RECEPTORES DE VASOPRESINA. Los efectos de vasopresina en células son mediados más bien por interacciones de dicha hormona con los tres tipos de receptores que son V_{1a}, V_{1b} y V_2. Tales receptores se acoplan a la proteína G (GPCR; *G protein-coupled receptors*).

El receptor V_{1a} es el subtipo más difundido de receptor de vasopresina; se localiza en el músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, endometrio, vejiga, adipocitos, hepatocitos, plaquetas, células del intersticio de médula renal,

vasos rectos en la microcirculación de riñones, células epiteliales en los conductos colectores de la corteza de riñones, bazo, testículos y muchas estructuras del SNC. Los receptores V_{1b} tienen distribución más limitada y se les detecta en la adenohipófisis, algunas regiones encefálicas, páncreas y médula suprarrenal. Los receptores V_2 están situados de forma predominante en las células principales del sistema de conductos colectores de riñones, pero también están en las células epiteliales de la rama ascendente gruesa y en las células endoteliales de vasos.

ACOPLAMIENTO DEL RECEPTOR V_1/EFECTOR. La figura 25-12 resume el modelo actual del acoplamiento de receptor V_1/efector. La unión de la vasopresina a los receptores V_1 activa la vía de G_q-PLC-IP_3 y con ello moviliza el Ca^{2+} intracelular y activa PKC, lo cual finalmente induce efectos biológicos que incluyen respuestas inmediatas (como vasoconstricción, glucogenólisis, agregación plaquetaria y liberación de ACTH) y otras de crecimiento en los miocitos de fibra lisa.

ACOPLAMIENTO DEL RECEPTOR V_2/EFECTOR. Las células principales del conducto colector de riñones poseen receptores V_2 en sus membranas basolaterales que se acoplan con G_s para estimular la actividad del adenilato ciclasa (figura 25-13). Cuando la vasopresina se une a los receptores V_2, la activación resultante de la vía de cAMP /PKA induce una mayor inserción de las vesículas que contienen conductos de agua (WCV, *water channel-containing vesicles*) en la membrana apical, y disminuye la endocitosis de WCV desde la membrana apical. Las WCV contienen conductos funcionales de agua preformados (acuaporina 2) y por ello su desplazamiento neto al interior de membranas apicales en respuesta a la estimulación del receptor V_2 incrementa en grado extraordinario la permeabilidad de la membrana apical al agua (figuras 25-13 y 25-14).

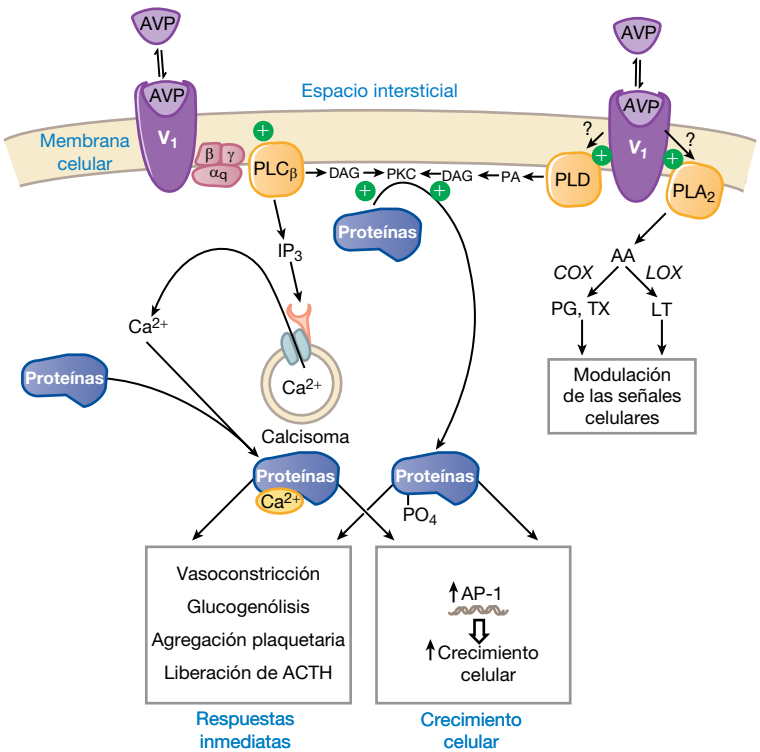


Figura 25-12 *Mecanismo del acoplamiento efector-receptor V_1.* La unión de AVP a los receptores de vasopresina V_1 (V_1) estimula las fosfolipasas de la membrana. La estimulación de G_q activa la vía de PLCβ-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC. La activación de los receptores V_1 también permiten la penetración de Ca^{2+} extracelular por un mecanismo desconocido. PKC y las proteínas cinasas activadas por Ca^{2+}/calmodulina fosforilan las proteínas citoespecíficas lo cual origina respuestas celulares. Otro componente de la respuesta de AVP por medio de la producción de eicosanoides como consecuencia de la activación de PLA_2; la movilización resultante de ácido araquidónico (AA) aporta sustrato para la síntesis de eicosanoides por las vías de ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX) lo cual culmina en la producción local de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT), que pueden activar innumerables vías de señalización incluidas las vinculadas con G_s y G_q.

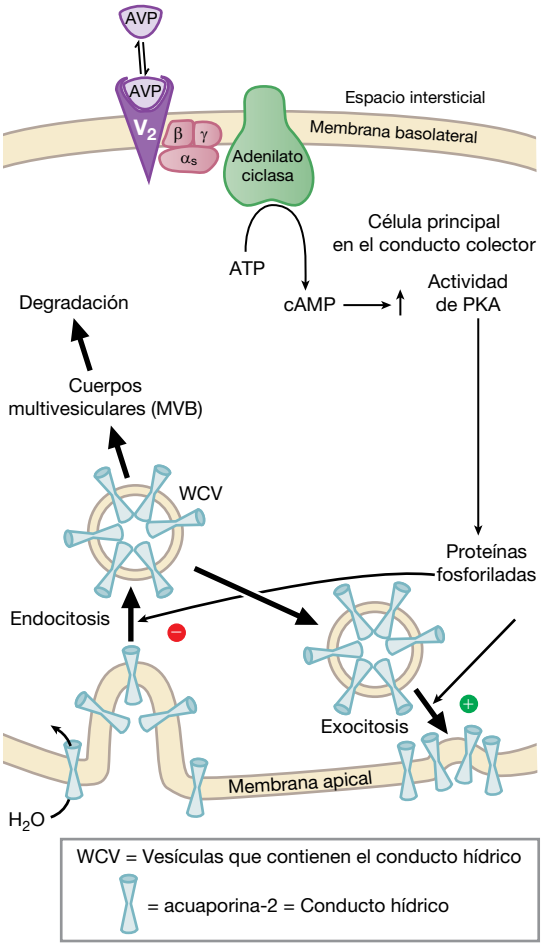


Figura 25-13 *Mecanismo del acoplamiento del efector-receptor de V_2.* La unión de la vasopresina (AVP) al receptor V_2 activa la vía de G_s-adenilato ciclasa-cAMP-PKA y desplaza el equilibrio de la biodestinación de acuaporina 2 hacia la membrana apical de la célula principal del conducto colector, lo cual intensifica la permeabilidad al agua. La fosforilación de *Ser256* de la acuaporina 2 participa en las señales del receptor V_2, pero también pueden participar otras proteínas situadas en las vesículas que contienen el conducto hídrico y la membrana apical del citoplasma.

La activación del receptor V_2 también intensifica la permeabilidad a la urea (400%) de los segmentos terminales del IMCD. Los receptores V_2 incrementan la permeabilidad a la urea al activar un transportador de urea regulado por vasopresina (denominado *VRUT*, *UTI* o *UTA1*; *vasopressin-regulated urea transporter*), muy probablemente por fosforilación inducida por PKA. Son distintas las cinéticas de la permeabilidad al agua inducida por vasopresina y por urea, y la regulación del VRUT inducida por vasopresina no entraña la biodestinación vesicular hasta la membrana plasmática.

La activación del receptor V_2 también incrementa el transporte de sodio en la rama ascendente gruesa y el conductor colector. El mayor transporte de dicho ion en esa rama es mediado por tres mecanismos que afectan el cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$: fosforilación rápida de dicho cotransportador, el desplazamiento del mismo a la membrana luminal y la mayor expresión de la proteína del cotransportador unidireccional. El mayor transporte de Na^+ en el conducto colector es mediado por una expresión intensificada de subunidades del conducto de Na^+ epitelial. En la figura 25-15 se definen los múltiples mecanismos por los cuales la vasopresina intensifica la reabsorción de agua.

ACCIONES DE LA VASOPRESINA EN RIÑONES. Los sitios de acción de la vasopresina en los riñones comprenden los receptores V_1 y V_2 (figura 25-15).

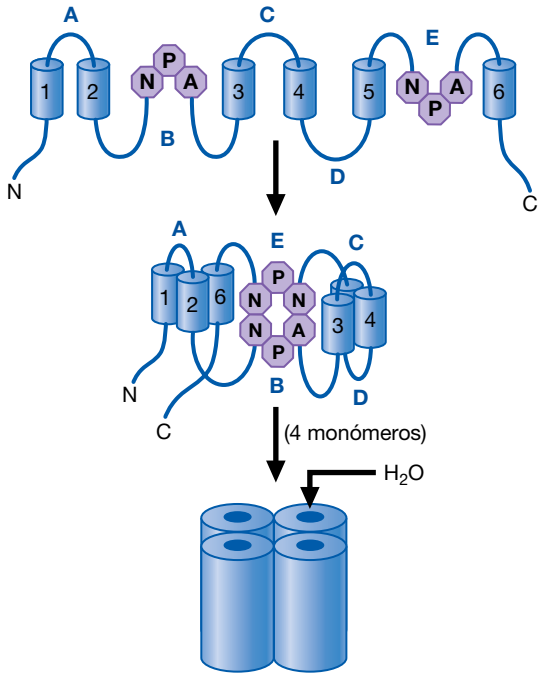


Figura 25-14 *Estructura de las acuaporinas*. Las acuaporinas tienen seis dominios transmembrana y las terminaciones NH_2 y COOH son intracelulares. Las asas B y E contienen cada uno una secuencia de asparagina-prolina-alanina (NPA). Las acuaporinas se pliegan con dominios transmembrana 1, 2 y 6 muy cercanos, y dominios transmembrana 3, 4 y 5 en yuxtaposición. Las asas largas B y E penetran al interior de la membrana y las secuencias NPA se alinean para crear un poro a través del cual difundirá agua. Muy probablemente las acuaporinas forman un oligómero tetramérico. Cuando menos siete acuaporinas se expresan en sitios diferentes del riñón. La acuaporina 1, abunda en el túbulo proximal y la rama delgada descendente, y es esencial para la concentración de orina. La acuaporina 2, que se expresa exclusivamente en las células principales del túbulo conector y el colector, constituye el conducto hídrico mayor regulado por vasopresina. Las acuaporinas 3 y 4 se expresan en las membranas basolaterales de las células principales del túbulo colector y constituyen vías de salida para el agua reabsorbida en sentido apical por la acuaporina 2. La acuaporina 7 está en el borde en cepillo apical de la porción recta del túbulo proximal. Las acuaporinas 6-8 también se expresan en el riñón; no se han esclarecido sus funciones. La vasopresina regula la permeabilidad hídrica del conducto colector al influir en la biodestinación de acuaporina 2 desde las vesículas intracelulares hasta la membrana plasmática apical (figura 25-13). La activación de la vía CAMP-PKA inducida por AVP también intensifica la expresión de la acuaporina 2, mRNA y proteína; por todo lo expresado, la deshidratación crónica hace que aumente el número de moléculas de acuaporina 2 y también el transporte de agua en el túbulo colector.

Los receptores V_1 median la contracción de las células mesangiales en el glomérulo y las de los miocitos de fibra lisa vascular en los vasos rectos y arteriola eferente. La disminución del flujo sanguíneo a la porción interna de la médula, mediada por el receptor V_1, contribuye a la capacidad de concentración máxima de los riñones. Los receptores V_1 también estimulan la síntesis de prostaglandinas por las células del espacio intersticial medular. La PGE_2 inhibe la adenilato ciclasa en el conducto colector, razón por la cual la estimulación de la síntesis de prostaglandina por los receptores V_1 puede "contrarrestar" la antidiuresis mediada por el receptor V_2. El receptor V_1 en las células principales del conducto colector cortical puede inhibir el flujo de agua mediado por el receptor V_2, por la activación de PKC. Los receptores V_2 median la respuesta más notable a la vasopresina, que es la mayor permeabilidad de conducto colector al agua en concentraciones incluso de 50 fM. Por todo lo expuesto, los efectos de la vasopresina mediados por el receptor V_2 se producen en concentraciones mucho menores de las necesarias para inducir las acciones mediadas por el receptor V_1. Otras acciones mediadas por los receptores V_2 en los riñones incluyen incremento del transporte de la urea en el IMCD y mayor transporte de sodio en la rama ascendente gruesa; los dos efectos contribuyen a la capacidad de concentración de orina por los riñones. Los receptores V_2 también intensifican el transporte de Na^+ en el conducto colector cortical y ello puede establecer sinergia con la aldosterona para incrementar la reabsorción de Na^+ durante la hipovolemia.

MODIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA RESPUESTA ANDIURÉTICA A LA VASOPRESINA. Los NSAID, en particular la indometacina, intensifican la respuesta antidiurética a la vasopresina. Dado que las prostaglandinas atenúan

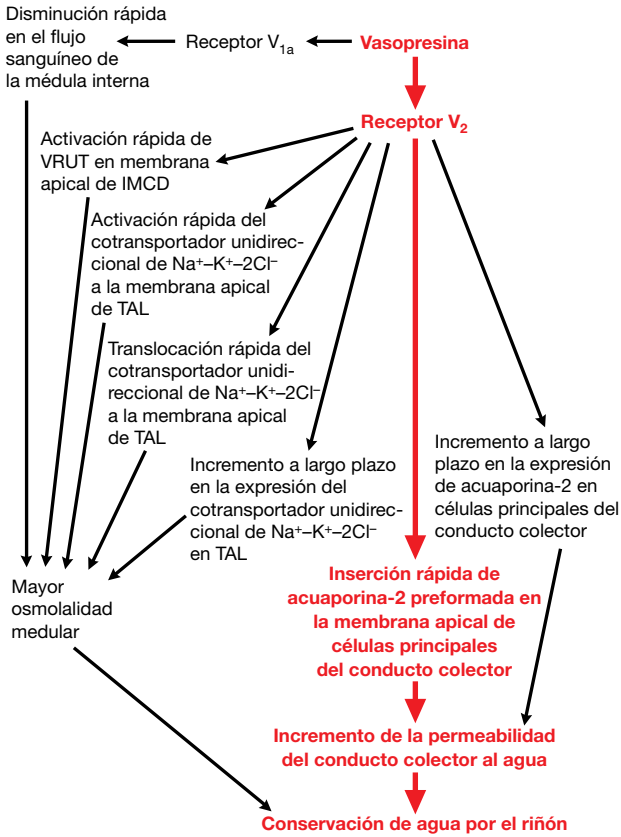


Figura 25-15 *Mecanismos por los cuales la vasopresina incrementa la conservación de agua por el riñón.* Las flechas roja y negra señalan las vías mayor y menor, respectivamente. Abreviaturas: IMCD, conducto colector de la médula interna; TAL, rama ascendente gruesa; VRUT, transportador de urea regulado por vasopresina.

las respuestas de ese tipo a tal hormona y los NSAID inhiben la síntesis de prostaglandina, la disminución de esta síntesis, posiblemente explique la potenciación de la respuesta antidiurética por parte de la vasopresina. La carbamazepina y la cloropropamida también aumentan los efectos antidiuréticos de la vasopresina por mecanismos desconocidos. En algunas ocasiones la cloropropamida induce intoxicación hídrica. Diversos fármacos inhiben las acciones antidiuréticas de la vasopresina. En este sentido asume importancia particular la acción del litio, por su empleo en el tratamiento de muchos trastornos maniaco-depresivos. En forma aguda, dicho ion al parecer disminuye la estimulación de la adenilato ciclasa mediada por el receptor V_2; asimismo, el litio incrementa las concentraciones plasmáticas de la hormona paratiroidea (hormona PTH, *parathyroid hormone*), antagonista parcial de la vasopresina. En casi todos los pacientes, el antibiótico demeclociclina disminuye los efectos antidiuréticos de la vasopresina, posiblemente por la acumulación y la acción menores de cAMP.

ACCIONES NO RENALES DE LA VASOPRESINA

Aparato cardiovascular. Los efectos de la vasopresina en el aparato cardiovascular son complejos. La hormona es un vasoconstrictor potente (mediado por el receptor V_1) y puede afectar los vasos de resistencia en todo el árbol circulatorio. Al parecer el más sensible es el músculo liso vascular en la piel, músculo estriado, grasa, páncreas y glándula tiroides, y también se genera vasoconstricción notable en el tubo digestivo, vasos coronarios y encéfalo. A pesar de la potencia de la vasopresina como vasoconstrictor directo, las respuestas presoras inducidas por ella *in vivo* son mínimas y se manifiestan sólo con concentraciones de dicha hormona mucho más altas que las necesarias para la antidiuresis máxima. En gran medida, el fenómeno anterior depende de las acciones de la vasopresina circulante en los receptores V_1, para inhibir los eferentes simpáticos y potenciar los barorreflejos. Además, los receptores V_2 causan dilatación de algunos vasos sanguíneos.

La vasopresina interviene para conservar la presión arterial durante episodios de hipovolemia/hipotensión profundos; sus efectos en el corazón (disminución del gasto cardiaco y lentificación de la frecuencia cardiaca) en gran medida

son indirectos y consecuencia de vasoconstricción coronaria y menor flujo de sangre por ellos, y alteraciones del tono vagal y simpático. Algunas personas con insuficiencia coronaria presentan angina incluso en reacción a las dosis relativamente pequeñas de vasopresina necesarias para controlar la diabetes insípida, y la isquemia del miocardio inducida por tal sustancia ha ocasionado reacciones graves e incluso la muerte.

SNC. Es posible que la vasopresina participe como neurotransmisora, neuromoduladora o ambas. La hormona modula los sistemas autonómicos y el SNC al controlar la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y las fases o hábitos del sueño, pero no hay certeza en cuanto a la importancia fisiológica de tales acciones. La vasopresina no constituye el principal factor de liberación de corticotropina, pero puede encargarse de la activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal durante fases de estrés por largo tiempo. Los efectos de la vasopresina en el SNC al parecer son mediados de manera predominante por los receptores V_1.

Coagulación de la sangre. La activación de los receptores V_2 por la desmopresina o la vasopresina incrementa las concentraciones circulantes del factor procoagulante VIII y del factor de Von Willebrand. Tales efectos son mediados por receptores V_2 extrarrenales. Es posible que la hormona estimule la secreción del factor de Von Willebrand y del factor VIII de los sitios de almacenamiento en el endotelio vascular. Sin embargo, dado que no se produce la liberación del factor de Von Willebrand cuando se aplica directamente la desmopresina al cultivo de células endoteliales o a vasos sanguíneos aislados, es posible que en tal situación intervengan factores intermediarios.

Otros efectos extrarrenales de la vasopresina. La vasopresina, en grandes concentraciones, estimula la contracción de músculo liso en el útero (por los receptores de oxitocina) y el tubo digestivo (por receptores V_1). La hormona es almacenada en las plaquetas y la activación de los receptores V_1 estimula la agregación de los trombocitos. Asimismo, la activación de los receptores V_1 en los hepatocitos induce la glucogenólisis.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA

En el reino animal se identifican diversos péptidos naturales similares a vasopresina (cuadro 25-8); todos ellos son nonapéptidos. Salvo en el cerdo, en todos los mamíferos el péptido neurohipofisario, es la 8-arginina vasopresina, y se usan indistintamente los calificativos vasopresina, arginina vasopresina (AVP) y ADH (hormona antidiurética). También se han elaborado péptidos sintéticos con especificidad por algún subtipo de receptor y un agonista no péptido.

Muchos análogos de la vasopresina fueron sintetizados en intentos de prolongar la duración de acción y la selectividad de los subtipos de receptor de esta hormona (comparación de los receptores V_1 y V_2) que median las respuestas presoras y antidiuréticas, respectivamente. Por tal causa, la razón antidiurético/vasopresor en lo referente al agonista con selectividad por V_2, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina, conocida también como desmopresina (DDAVP; Minirin, Stimate), es unas 3 000 veces mayor que la propia de la vasopresina, y es el fármaco preferido para tratar la diabetes insípida central. La sustitución de la glutamina por valina en la posición 4 intensifica más la selectividad antidiurética, y la razón antidiurética/vasopresora correspondiente a la desamino [Val^4, D-Arg^8] AVP es unas 11 000 veces mayor que la correspondiente a la vasopresina.

El incremento en la selectividad de V_1 ha resultado más difícil que el incremento en V_2. Los receptores de vasopresina en la adenohipófisis que median la liberación de ACTH inducida por vasopresina no son los receptores clásicos V_1 ni V_2. Los receptores de vasopresina en la adenohipófisis al parecer comparten un mecanismo común de transducción de señales con los receptores clásicos V_1; muchos análogos de vasopresina con actividad vasoconstrictora liberan ACTH; por las dos razones se ha subclasificado a los receptores V_1 en V_{1a} (vasculares/hepáticos) y V_{1b} (hipofisarios) (también llamados receptores V_3). Se conocen agonistas selectivos de los receptores V_{1a} y V_{1b}.

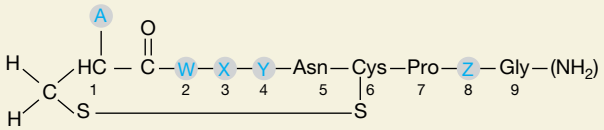
La estructura química de la oxitocina es muy similar a la de la vasopresina: la oxitocina es [Ile^3, Leu^8] AVP. Ante dichas semejanzas estructurales no cabe la sorpresa de que los agonistas y antagonistas de vasopresina y oxitocina puedan unirse a receptores mutuos. Por eso, muchos de los agonistas y antagonistas del péptido de vasopresina muestran afinidad moderada por los receptores de oxitocina; en dosis grandes pueden bloquear o remedar los efectos de esta última.

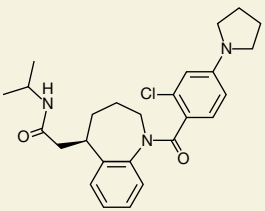
ENFERMEDADES QUE AFECTAN EL SISTEMA DE VASOPRESINA

DIABETES INSÍPIDA (DI). La diabetes insípida (DI, *diabetes insipidus*) es una enfermedad en que disminuye la conservación de agua por riñones, a causa de una secreción inapropiada de vasopresina de la neurohipófisis (DI central) o una respuesta insuficiente de los riñones a la hormona (DI nefrógena). En contadas ocasiones la DI puede provenir de una degradación anormalmente grande de vasopresina por las vasopresinasas circulantes. El embarazo puede intensificar o hacer que afloren la DI central, la nefrógena o ambas formas, al incrementar las concentraciones plasmáticas de vasopresinasa y disminuir la sensibilidad de los riñones a la vasopresina. Los sujetos con DI excretan grandes volúmenes (> 30 ml/kg al día)

Cuadro 25-8

Agonistas del receptor de vasopresina.



I. PÉPTIDOS SIMILARES A VASOPRESINA NATURALES					
A. *Vertebrados*	**A**	**W**	**X**	**Y**	**Z**
1. Mamíferos					
Arginina vasopresina[a] (AVP) (seres humanos y otros mamíferos)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Arg
Lipresina[a] (cerdos, marsupiales)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Lys
Fenipresina (macropódidos)	NH_2	Phe	Phe	Gln	Arg
2. Vertebrados no mamíferos					
Vasotocina	NH_2	Tyr	Ile	Gln	Arg
B. *Invertebrados*					
1. Arginina conopresina (*Conus striatus*)	NH_2	Ile	Ile	Arg	Arg
2. Lisina conopresina (*Conus geographicus*)	NH_2	Phe	Ile	Arg	Lys
3. Péptido de ganglios subesofágicos de saltamontes	NH_2	Leu	Ile	Thr	Arg
II. PÉPTIDOS DE VASOPRESINA SINTÉTICOS					
A. *Agonistas selectivos de V_1*					
1. Selectivos de V_{1a}: [Phe^2, Ile^3, Om^8] AVP	NH_2	Phe	Ile	Gln	Orn
2. Agonista selectivo de V_{1b}: Desamino [D-3-(3′-piridil)-Ala^2]AVP	H	D-3-(3′-pyridyl)-Ala^2	Phe	Gln	Arg
B. *Agonistas selectivos de V_2*					
1. Desmopresina (DDAVP)	H	Tyr	Phe	Gln	D-Arg
2. Desamino[Val^4, D-Arg^8]AVP	H	Tyr	Phe	Val	D-Arg
III. AGONISTA NO PÉPTIDO					
A. *OPC-51803*					

[a] *Disponible para uso clínico.*

de orina diluida (< 200 mosm/kg) y si funciona normalmente el mecanismo de la sed, son polidípsicos. Con la administración de desmopresina se puede diferenciar la DI central de la nefrógena, pues intensifica la osmolalidad en la orina en personas con la forma central, pero tiene mínimo o nulo efecto en quienes tienen la variedad nefrógena. La DI se diferencia de la polidipsia primaria, después de que se mide la osmolalidad plasmática, que es baja o normal dentro de límites bajos en sujetos con polidipsia primaria, y alta o alta a normal dentro de lo normal en sujetos con DI.

DI CENTRAL. La lesión craneoencefálica, quirúrgica o traumática en la región de la hipófisis, el hipotálamo o en ambas zonas, puede originar DI central. La variedad posoperatoria de este trastorno puede ser transitoria permanente o trifásica (recuperación seguida de recidiva permanente). Otras causas comprenden tumores hipotalámicos o hipofisarios, aneurismas cerebrales, isquemia del SNC, infiltraciones e infecciones del cerebro. La DI central también

puede ser idiopática o familiar. La variante familiar por lo común tiene un mecanismo de herencia autosómico dominante (cromosoma 20) y la deficiencia de vasopresina se manifiesta meses o años después del nacimiento y empeora poco a poco. La DI central en su variedad dominante autosómica está vinculada con mutaciones en el gen de preprohormona de vasopresina, que hace que la prohormona tenga plegamiento equivocado y se oligomerice de manera impropia. La acumulación del precursor mutante de vasopresina causa muerte neuronal, y explica el mecanismo dominante de herencia. En contadas ocasiones la DI central de tipo familiar es recesiva autosómica y ello se debe a la mutación del propio péptido de vasopresina que origina una mutante inactiva de la hormona.

Los péptidos antidiuréticos constituyen la forma de tratamiento primario contra DI central, y la desmopresina es el péptido más indicado. En el caso de sujetos con DI central que no toleran péptidos ni diuréticos por sus efectos adversos o por reacciones alérgicas, se cuenta con otras opciones terapéuticas. La clorpropamida, que es una sulfonilurea oral, potencia la acción de cantidades pequeñas o residuales de vasopresina circulante y disminuye el volumen de orina a más de 50% en todos los individuos con DI central. Dosis de 125 a 500 mg al día al parecer son eficaces con DI central parcial. Si con la cloropropamida sola no se controla de forma satisfactoria la poliuria, la adición de un diurético tiazídico al régimen por lo común permite una disminución adecuada del volumen de orina. La carbamazepina (800 a 1 000 mg en fracciones) también reduce el volumen urinario en individuos con DI central. El empleo por largo tiempo puede inducir reacciones adversas graves; por tal razón, la carbamazepina se utiliza muy poco para tratar DI central. Dichos fármacos no son eficaces en DI nefrógena, lo cual denota que se necesitan receptores V_2 funcionales para lograr el efecto antidiurético. La carbamazepina inhibe la secreción de vasopresina y la cloropropamida ejerce escaso efecto en ella, razones por las que es posible que los dos fármacos actúen directamente en el riñón para intensificar la antidiuresis mediada por el receptor V_2.

DI NEFRÓGENA. La DI nefrógena puede ser congénita o adquirida. La inducen fármacos o situaciones como hipercalcemia, hipopotasemia, insuficiencia renal posobstructiva, litio, foscarnet, clozapina, demeclociclina y otros medicamentos. Uno de cada tres pacientes tratados con litio puede presentar DI nefrógena. La DI nefrógena ligada al X es causada por mutaciones en el gen que codifica al receptor V_2, situado cartográficamente en Xq28. Las mutaciones en el gen del receptor V_2 pueden "desviar" la biodestinación de dicho receptor a la superficie celular, ocasionar un acoplamiento defectuoso de este receptor a proteínas G o disminuir la afinidad del receptor por la vasopresina. La DI nefrógena recesiva y autosómica dominante es consecuencia de la mutación activadora de la acuaporina 2. Los datos anteriores indican que esta última es esencial para el efecto antidiurético de la vasopresina en seres humanos.

El elemento básico del tratamiento de DI nefrógena es la seguridad de que exista un consumo adecuado de agua, pero también se puede recurrir a fármacos para disminuir la poliuria. La amilorida bloquea la captación de litio por el conducto de Na^+ en el sistema de conductos colectores y pudiera ser eficaz en personas con defectos leves o moderados de concentración. Los *diuréticos* tiazídicos reducen la poliuria en pacientes de DI y utilizarse usados para combatir la forma nefrógena del trastorno. En lactantes con esta última forma puede ser crucial el uso de tiazidas porque la poliuria sin control puede rebasar la capacidad del menor para beber y absorber líquidos. Es posible que la acción natriurética de los tiazídicos y la depleción resultante del volumen extracelular, intervengan de forma importante en la antidiuresis inducida por tales fármacos. Los efectos antidiuréticos al parecer guardan correspondencia con la capacidad de los tiazídicos para generar natriuresis y se administran los fármacos en dosis similares a las usadas para movilizar el líquido de edema. En personas con DI, una respuesta satisfactoria a los tiazídicos sería la disminución del volumen de orina a la mitad. La restricción moderada del consumo de Na^+ puede intensificar la eficacia antidiurética de los tiazídicos.

Diversos señalamientos de casos describen la eficacia de la indometacina para tratar DI nefrógena; sin embargo, al parecer son menos eficaces otros inhibidores de la prostaglandina sintasa (como el ibuprofeno). El mecanismo del efecto pudiera entrañar la disminución de la filtración glomerular, incremento en la concentración de solutos a nivel medular del riñón, intensificación de la reabsorción de líquidos en la zona proximal o los tres factores. Asimismo, dado que las prostaglandinas atenúan la antidiuresis inducida por vasopresina en individuos que tienen como mínimo un sistema de receptor V_2 parcialmente intacto, parte de la respuesta antidiurética a la indometacina pudiera provenir de la disminución del efecto en prostaglandinas, e intensificación de las acciones de vasopresina en las células principales del conducto colector.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH). El SIADH (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) es una enfermedad en que se trastorna la excreción de agua y se acompaña de hiponatremia e hipoosmolalidad causadas por la secreción *inapropiada* de vasopresina. Las manifestaciones clínicas de la hipotonicidad plasmática que es consecuencia de SIADH, pueden comprender letargo, anorexia, náusea y vómito, calambres musculares, coma, convulsiones y muerte. Muy diversos trastornos que incluyen cánceres, neumopatías, lesiones/enfermedades del SNC (como traumatismo craneoencefálico, infecciones y tumores) y cirugía general inducen dicho síndrome.

Existen tres clases de medicamentos implicados en la aparición del SIADH inducido por fármacos: psicotrópicos (como los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, haloperidol y antidepresivos tricíclicos), sulfonilureas (como la cloropropamida) y alcaloides de la vinca (como vincristina y vinblastina). Otros fármacos vinculados íntimamente con SIADH son clonidina, ciclofosfamida, enalapril, felbamato, ifosfamidas y metildopa, pentamidina

y vinorrelbina. En la persona normal el incremento de la vasopresina plasmática en sí misma no induce hipotonicidad plasmática, porque la persona simplemente deja de beber líquidos porque siente una aversión a ellos inducida osmóticamente. En tales casos, la hipotonicidad plasmática surge sólo cuando la entrada excesiva de líquidos (por vías oral o intravenosa) acompaña a la secreción inapropiada de vasopresina. El tratamiento de la hipotonicidad en el marco de SIADH incluye restricción hídrica, administración intravenosa de solución salina hipertónica, uso de diuréticos de asa (que interfieren con la capacidad de concentración de riñones) y fármacos que inhiben el efecto de la vasopresina para incrementar la permeabilidad al agua en los conductos colectores. Para inhibir la acción de la vasopresina en tales conductos, el fármaco preferido ha sido la demeclociclina, una tetraciclina, pero en la actualidad se cuenta con tolvaptano y conivaptano, antagonistas del receptor V_2 (consúltese la sección siguiente y el cuadro 25-9).

El litio inhibe las acciones de la vasopresina en los riñones, pero es eficaz sólo en un corto número de pacientes, porque puede originar daño irreversible de riñones si se utiliza por largo tiempo, y su índice terapéutico es bajo. Por esas razones, se debe considerar el uso del litio sólo en personas con SIADH sintomática, que no se ha podido controlar por otros medios o en quienes están contraindicadas las tetraciclinas (individuos con hepatopatías). Es importante destacar que la mayoría de personas con SIADH no necesitan tratamiento porque Na^+ plasmático se estabiliza en límites de 125 a 132 m*M*, y dichos enfermos por lo común están asintomáticos. Sólo cuando aparece hipotonicidad sintomática, situación que por lo común surge cuando las concentraciones plasmáticas de Na^+ disminuyen a menos de 120 m*M*, se inicia la administración de demeclociclina. Dado que la hipotonicidad que origina la entrada de agua en las células con turgencia cerebral resultante es la causa de los síntomas, el tratamiento sería simplemente normalizar la osmolalidad plasmática.

OTROS ESTADOS CON RETENCIÓN DE AGUA. En sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, con cirrosis o síndrome nefrótico, disminuye a menudo el volumen *efectivo* de sangre y la hipovolemia suele exacerbarse por el consumo irrestricto de diuréticos. La hipovolemia estimula la liberación de vasopresina y por tal razón el paciente puede tornarse hiponatrémico por la retención de agua mediada por vasopresina. La síntesis y desarrollo de los potentes antagonistas de receptores V_2 con actividad después de ingeridos y los inhibidores específicos de los conductos de agua en el conducto colector, han permitido una nueva estrategia terapéutica no sólo en personas con SIADH, sino también en el marco más común de hiponatremia en individuos con insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico.

USO CLÍNICO DE PÉPTIDOS DE VASOPRESINA

AGONISTAS

Dos péptidos antidiuréticos se distribuyen para uso en seres humanos en Estados Unidos:

- La *vasopresina* (8-L-arginina vasopresina sintética) se distribuye en una solución acuosa estéril; se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular o intranasal.
- El *acetato de desmopresina* (1-desamino-8-D-arginina vasopresina sintética) se distribuye en una solución acuosa estéril, preparada para inyección intravenosa subcutánea; una solución para administración intranasal por medio de un dispositivo de nebulización o un sistema de aplicación por tubo en la nariz y en tabletas orales.

USOS TERAPÉUTICOS. Los usos terapéuticos de las vasopresinas y sus congéneres se dividen en dos categorías principales, con base en el receptor de vasopresina participante.

Las aplicaciones terapéuticas ***mediadas por el receptor V_1*** se basan en el planteamiento teórico de que los receptores V_1 causan contracción del músculo liso vascular y de tubo digestivo. La vasopresina es el principal fármaco de este grupo utilizado.

La contracción del músculo liso del tubo digestivo mediada por el receptor V_1 se ha utilizado para tratar el íleo y la distensión abdominal posoperatorios y dispersar el gas de intestinos antes de las radiografías en el vientre, para que las sombras no interfieran en las imágenes radiográficas. La vasoconstricción mediada por el receptor V_1 de arterias viscerales disminuye el flujo sanguíneo al sistema porta y con ello reduce la presión y la hemorragia en las várices esofágicas. La ligadura con una banda en dichas várices por medio de endoscopia es el tratamiento más indicado en caso de que sangren, pero se han utilizado los agonistas del receptor V_1 en situaciones de emergencia hasta que se pueda realizar la endoscopia. La administración simultánea de nitroglicerina con los agonistas del receptor V_1 puede disminuir los efectos cardiotóxicos de dichos fármacos y al mismo tiempo incrementa sus efectos beneficiosos en las vísceras. Asimismo, los agonistas mencionados se han usado durante operaciones abdominales en sujetos con hipertensión porta para disminuir el riesgo de hemorragia durante su realización. Por último, se ha usado la vasoconstricción mediada por el receptor V_1 para disminuir la hemorragia durante gastritis hemorrágica aguda, extirpación de quemaduras, cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida, trasplante de hígado, cesárea y extirpación de un mioma uterino.

Las aplicaciones de los agonistas del receptor V_1 se materializan con la vasopresina; sin embargo, el uso de esta última para todas ellas no se recomienda, porque surgen notables reacciones adversas. Se prefiere a la terlipresina

para tratar las várices esofágicas sangrantes, por su mayor margen de seguridad en comparación con la vasopresina, y se le ha denominado fármaco "sin interés comercial" respecto a tal empleo. Aún más, la terlipresina es eficaz en sujetos con síndrome hepatorrenal, en particular en combinación con la albúmina. A dicho fármaco se le ha concedido una revisión de prioridades, el estado de fármaco sin interés comercial y una designación "rápida" por la FDA contra el síndrome hepatorrenal de tipo I. Las concentraciones de vasopresina en pacientes con choque vasodilatador son inadecuadamente bajas y dichas personas son muy sensibles a las acciones presoras de la vasopresina. La combinación de esta última con norepinefrina es mejor que la norepinefrina sola en el tratamiento del choque vasodilatador resistente a catecolaminas. Sin embargo, estudios clínicos recientes indican que en comparación con las catecolaminas solas, la adición de vasopresina no mejora los resultados finales en situaciones como paro cardiaco o estado de choque séptico.

Los usos terapéuticos ***mediados por el receptor V_2*** se basan en el planteamiento teórico de que dichos receptores permiten la conservación del agua y la liberación de factores de coagulación de la sangre. La desmopresina es el fármaco estándar más indicado.

La DI central, pero no la nefrógena, puede tratarse con agonistas del receptor V_2 con los cuales es posible controlar con certeza la poliuria y la polidipsia. Algunos individuos presentan DI transitoria (como el caso de la lesión craneoencefálica u operaciones en el área de la hipófisis); sin embargo, en casi todos los pacientes de DI el tratamiento debe ser permanente. La desmopresina es el fármaco más indicado para la mayor parte de tales enfermos. La duración del efecto de una sola dosis intranasal es de 6 a 20 h, y en casi todos los pacientes es eficaz administrar el producto dos veces al día. La dosis intranasal usual en adultos es de 10 a 20 µg al día en una sola aplicación o en dos o tres fracciones. Ante el elevado costo del producto y la importancia de evitar la intoxicación hídrica, es necesario ajustar la posología a la cantidad mínima requerida. En algunos pacientes la rinitis alérgica crónica o algunos cuadros nasales pueden impedir la absorción segura de los péptidos después de aplicación nasal. La desmopresina oral en dosis 10 a 20 veces mayores de las dosis intranasales permite alcanzar concentraciones sanguíneas adecuadas para controlar la poliuria. La administración subcutánea de 1 a 2 µg diarios de desmopresina también es eficaz en la DI central.

La vasopresina tiene utilidad escasa (si es que la tiene) en el tratamiento a largo plazo de la DI, porque su acción es breve y porque genera reacciones adversas mediadas por el receptor V_1. Dicho fármaco puede utilizarse en vez de la desmopresina en la valoración diagnóstica inicial de personas en quienes se sospeche DI y para controlar la poliuria en sujetos con DI que en fecha reciente fueron operados o presentaron traumatismo craneoencefálico. En estas últimas circunstancias la poliuria puede ser transitoria y los fármacos de acción larga pueden causar intoxicación hídrica.

La desmopresina se usa en trastornos hemorrágicos. En casi todas las personas con enfermedad de Von Willebrand tipo I (vWD, *Von Willebrand disease*) y en algunas con vWD tipo IIn, la desmopresina aumentará la concentración del factor de Von Willebrand y se acortará el tiempo de hemorragia. Sin embargo, dicho fármaco, en términos generales, no es eficaz en sujetos con los tipos IIa, IIb y III de vWD. La desmopresina puede ocasionar trombocitopenia transitoria pero intensa en individuos con vWD tipo IIb y en ellos está contraindicada. También incrementa las concentraciones del factor VIII con hemofilia A leve o moderada. El producto no está indicado en individuos con hemofilia A grave, en quienes tienen hemofilia B o en aquellos con anticuerpos contra el factor VIII. En sujetos con insuficiencia renal, la desmopresina acorta el tiempo de hemorragia e incrementa las concentraciones circulantes de actividad coagulante del factor VIII, el antígeno propio del factor VIII y el cofactor de ristocetina. También induce la aparición de multímeros de mayor tamaño del factor de Von Willebrand. El fármaco es eficaz en algunos pacientes de cirrosis hepática o trastornos hemorrágicos farmacoinducidos (como los causados por heparina, hirudina y antiagregantes plaquetarios). La administración intravenosa de desmopresina en dosis de 0.3 µg/kg, aumenta la cantidad de factor VIII y la del de Von Willebrand por > 6 h. Se puede administrar a intervalos de 12 a 24 h según la respuesta clínica y la intensidad de la hemorragia. Surge por lo común taquifilaxia a la desmopresina después de varios días, por depleción del factor VIII y sitios de almacenamiento del factor de Von Willebrand, y circunscribe su utilidad a situaciones como preparación preoperatoria, hemorragia posoperatoria, metrorragia menstrual y situaciones de emergencia.

Otra aplicación terapéutica mediada por el receptor V_2 es el uso de la desmopresina para combatir la enuresis nocturna primaria. La aplicación en nebulización intranasal o comprimidos del fármaco a la hora de acostarse permite lograr una cifra importante de respuesta, que se conserva con el empleo a largo plazo, que es inocua y que acelera la rapidez de curación. La desmopresina también alivia la cefalea después de punción lumbar, tal vez al causar retención de agua y facilitar así el equilibrio rápido de líquidos en el SNC.

FARMACOCINÉTICA. Después de la administración oral de vasopresina y desmopresina, ambas son inactivadas a muy breve plazo por la tripsina. La inactivación por parte de peptidasas en varios tejidos (en particular en hígado y riñones) hace que la semivida plasmática del fármaco sea de 17 a 35 min. Después de la inyección muscular subcutánea los efectos antidiuréticos de la vasopresina duran dos a ocho horas.

TOXICIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Casi todos los efectos adversos son mediados por activación del receptor V_1 en el músculo vascular liso y tubo digestivo y tales reacciones son mucho menos frecuentes e intensas con la desmopresina que con la vasopresina. Después de inyectar grandes dosis de esta última, a menudo se observa palidez facial notable, por la vasoconstricción cutánea.

La mayor actividad intestinal posiblemente cause náusea, eructos, cólicos y la urgencia para defecar. La vasopresina debe administrarse con extrema precaución en personas con vasculopatías, en particular arteriopatía coronaria. Otras complicaciones cardiacas comprenden arritmias y disminución del gasto cardiaco. En personas que recibían grandes dosis de vasopresina se identificaron vasoconstricción periférica y gangrena.

El principal efecto adverso mediado por el receptor V_2 es la intoxicación hídrica. Muchos fármacos, entre ellos la carbamazepina, la clorpropramida, la morfina, los antidepresivos tricíclicos y los NSAID potencian los efectos antidiuréticos de dichos péptidos. Algunos como litio, demeclociclina y etanol pueden disminuir la respuesta antidiurética a la desmopresina. Esta última y la vasopresina deben utilizarse con cautela en cuadros patológicos en que el incremento rápido del agua extracelular puede imponer riesgos (p. ej., angina de pecho, hipertensión e insuficiencia cardiaca) y es mejor no administrarlos a individuos con insuficiencia renal aguda. Hay que orientar a los pacientes que reciben desmopresina, a conservar la hemostasia y a disminuir el consumo de líquidos; también es indispensable no administrar dichos péptidos a personas con polidipsia primaria o psicógena porque causan hiponatremia hipotónica profunda. Los efectos secundarios más frecuentes son hiperemia facial leve y cefalea. Pueden surgir reacciones alérgicas que van desde urticaria hasta la anafilaxia, con cualquiera de los dos fármacos. La administración intranasal puede ocasionar efectos secundarios locales en las vías nasales como edema, rinorrea, congestión, irritación, prurito y úlceras.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA

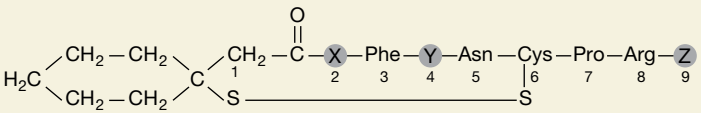
El cuadro 25-9 resume la selectividad de los antagonistas del receptor de vasopresina.

USOS TERAPÉUTICOS. Cuando los riñones perciben que es deficiente el volumen arterial (como en estados patológicos de insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis y nefrosis), la arginina vasopresina perpetúa un estado de exceso total de cloruro de sodio y agua corporales. Los antagonistas del receptor V_2 (V_2R, *V_2 receptor*) o "acuaréticos" pueden tener utilidad terapéutica en tales trastornos, en especial en sujetos que también tienen hiponatremia. También son eficaces en la hiponatremia que acompaña a la SIADH. Los acuaréticos intensifican la excreción de agua libre de riñones, con mínimos o nulos cambios en la excreción de electrólitos. Ellos no alteran la reabsorción de Na^+, pero

Cuadro 25-9

Antagonistas del receptor de vasopresina.

I. ANTAGONISTAS PEPTÍDICOS

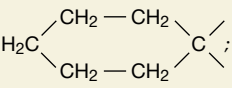


	X	Y	Z
A. *Antagonistas selectivos de V_1*			
Antagonista selectivo de V_{1a} de d$(CH_2)_5$[Tyr(Me)^2]AVP	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
Antagonista selectivo dP de V_{1b} [Tyr(Me)^2]AVP[a,b]	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
B. *Antagonista selectivo de V_2*[a]			
1. des Gly-NH_2^9d$(CH_2)_5$[D-Ile^2, Ile^4]AVP	D-Ile	Ile	—
2. d$(CH_2)_5$[D-Ile^2, Il3^4, Ala-NH_2^9]AVP	D-Ile	Ile	Ala(NH_2)

II. ANTAGONISTAS NO PEPTÍDICOS

A. *Antagonistas selectivos V_{1a}*	B. *Antagonistas selectivos V_{1b}*
OPC-21268	SSR 149415
SR 49059 (relcovaptan)	
C. *Antagonistas selectivos V_2*	D. *Antagonistas selectivos V_{1a}-/V_2*
SR 121463A	YM-471
VPA-985 (lixivaptan)	YM 087 (conivaptan)[c]
OPC-31260 (mozavaptan)[c]	JTV-605
OPC-41061 (tolvaptan)[c]	CL-385004

[a] *También bloquea el receptor V_{1a}*

[b] *Actividad antagonista de V_2 en ratas;*  *más bien que*  *; sin embargo la actividad antagonista puede ser menor o no existir en otras especies. También, con la venoclisis duradera puede aparecer notable actividad agonista.*

[c] *Disponible para uso clínico.*

no estimulan el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular con sus consecuencias, como la disminución de la filtración glomerular.

FÁRMACOS DISPONIBLES.

Mozavaptan. El mozavaptan causa un aumento (dependiente de la dosis) en la excreción de agua libre, con incrementos mínimos en la excreción de Na^+ y K^+ en orina. El fármaco se distribuye en comprimidos de 30 mg. Sus efectos máximos se manifiestan 60 a 90 min después de ingerir una dosis y sus principales efectos adversos son xerostomía y anomalías en las pruebas de función hepática.

Tolvaptan. El tolvaptan es un antagonista oral selectivo de V_2R. En Estados Unidos ha recibido aprobación para tratar la hiponetramia hipervolémica y euvolémica clínicamente grave. El fármaco se distribuye con un señalamiento precautorio especial contra la corrección demasiado rápida de la hiponatremia (con consecuencias graves y letales) y la orientación de emprender tratamientos dentro de un hospital para la medición minuciosa y frecuente del nivel de Na^+ en suero. El tolvaptan está contraindicado en personas que reciben fármacos que inhiben la enzima CYP3A4.

Dicho fármaco se distribuye en comprimidos de 15 y 30 mg. Es 29 veces más selectivo por el receptor V_2 que por el receptor V_{1a}. Tiene una semivida de 6 a 8 h y < 1% es excretado por la orina. El fármaco sirve de sustrato e inhibidor de la P-glucoproteína y se elimina totalmente por el metabolismo en que interviene CYP3A4. El cetoconazol incrementa las concentraciones plasmáticas del medicamento. Entre los efectos adversos se encuentran los que se manifiestan en el tubo digestivo, la hiperglucemia y la hiperpirexia. Otros menos frecuentes son: apoplejía, trombosis de venas profundas, coagulación intravascular diseminada, trombos intracardiacos, fibrilación ventricular, hemorragia uretral o vaginal, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, cetoacidosis diabética, colitis isquémica, prolongación del tiempo de protrombina y rabdomiólisis.

Conivaptan. Este fármaco es un antagonista no selectivo de los receptores $V_{1a}R/V_2R$ aprobado en Estados Unidos por la FDA para tratar sujetos hospitalizados que tienen hiponatremia euvolémica o hipervolémica. La única presentación se usa para venoclisis intravenosa. En sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva el conivaptan incrementa la excreción de agua libre de riñones, sin cambios en la resistencia vascular sistémica.

El fármaco se liga ávidamente a proteínas, su semivida de eliminación terminal es de 5 a 12 h, se metaboliza por intervención de CYP3A4 y se excreta parcialmente por los riñones. Se debe tener gran cuidado para administrar el fármaco a personas con enfermedad de hígado y riñones. En dosis altas, puede disminuir la eliminación en los ancianos. El conivaptan no debe administrarse a personas que reciben cetoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, claritromicina u otros inhibidores potentes de CYP3A4. El fármaco hace que aumenten las concentraciones de simvastatina, digoxina, amlodipina y midazolam. El efecto secundario más frecuente es la reacción en el sitio de venoclisis; otras reacciones adversas son cefalea, hipertensión, hipotensión, hipopotasemia e hiperpirexia.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 26 Renina y angiotensina

El sistema renina-angiotensina (RAS, *renin-angiotensin system*) tiene una participación significativa en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto miocárdico y nefropatía diabética.

COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La angiotensina II (AngII), el péptido de angiotensina con mayor efecto vasoactivo, participa en la regulación de la presión arterial, la liberación de aldosterona, reabsorción de Na^+ en los túbulos renales y la homeostasis de electrólitos y agua. La AngII se produce a partir del angiotensinógeno en dos pasos proteolíticos (figura 26-1). Primero, la renina, una enzima liberada de las células yuxtaglomerulares de los riñones, separa el decapéptido angiotensina I (AngI) del extremo amino del angiotensinógeno (sustrato de renina). A continuación, la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) retira el dipéptido del extremo carboxilo de AngI para producir el octapéptido AngII. Esta última es un ligando agonista de dos GPCR: AT_1 y AT_2. El RAS incluye al RAS local (tisular), vías alternativas para la síntesis de AngII (independiente de ACE), formación de otros péptidos de angiotensina con actividad biológica (AngIII, AngIV, Ang[1-7]) y receptores adicionales que se unen con angiotensina (AT_1, AT_2, AT_4, Mas) que participan en la diferenciación y crecimiento celulares, hipertrofia, inflamación, fibrosis y apoptosis.

RENINA Y RECEPTOR PARA PRORRENINA/RENINA. La renina es el principal determinante del ritmo de síntesis de la AngII. Las células yuxtaglomerulares granulares la sintetizan, almacenan y secretan por exocitosis hacia la circulación arterial renal (figura 26-2); estas células se sitúan en las paredes de las arteriolas aferentes que entran a los glomérulos. La renina es una proteasa aspartilo que rompe el enlace entre los residuos 10 y 11 del extremo amino del angiotensinógeno para generar AngI. La forma activa de la renina es una glucoproteína grande que se sintetiza como preproenzima y se procesa hasta prorrenina. La prorrenina puede activarse de dos maneras: por vía proteolítica por efecto de la proconvertasa 1 o catepsina B que elimina 43 aminoácidos (propéptido) del extremo amino de la prorrenina para descubrir el sitio activo de la renina (figura 26-3), y por vía no proteolítica, cuando la prorrenina se une con

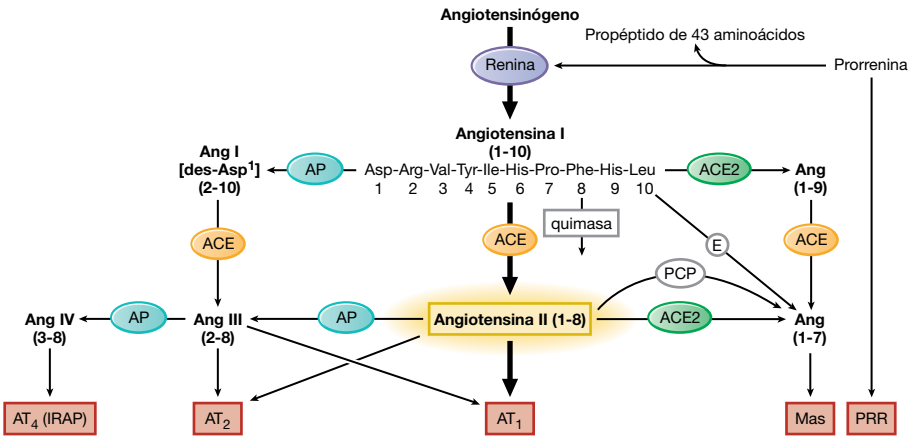


Figura 26-1 *Componentes del RAS.* Las flechas gruesas muestran la vía común y las delgadas indican las vías alternativas. ACE, enzima convertidora de angiotensina; Ang, angiotensina; AP, aminopeptidasa; E, endopeptidasa; IRAP, aminopeptidasas reguladas por insulina; PCP, prolilcarboxilpeptidasa; PRR, receptor para (pro)renina. Receptores que intervienen: AT_1, AT_2, Mas, AT_4 y PRR. *También es posible la exposición del sitio activo de la renina por vía no proteolítica; véanse el texto y la figura 26-4.

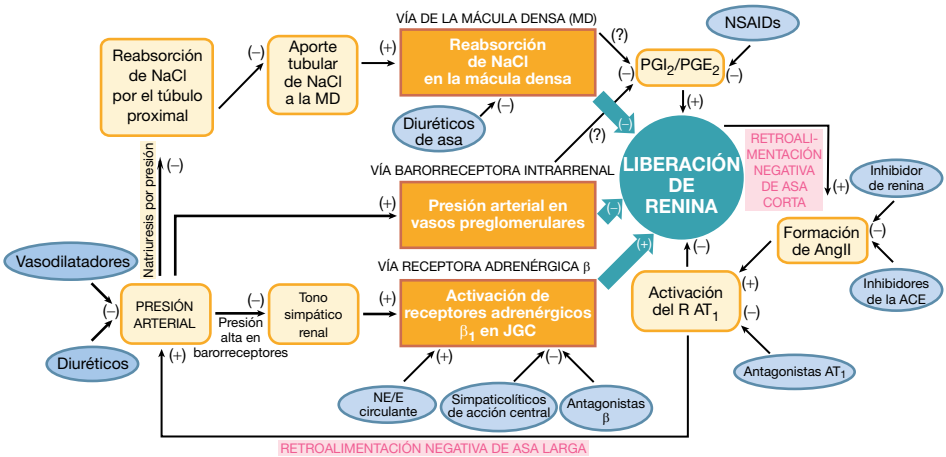


Figura 26-2 *Vías fisiológicas, circuitos de retroalimentación y regulación farmacológica del sistema renina-angiotensina.* Representación esquemática de las tres principales vías fisiológicas que regulan la liberación de renina. *Véase* el texto para mayores detalles. MD, mácula densa; PGI_2/PGE_2, prostaglandinas I_2 y E_2; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; AngII, angiotensina II; ACE, enzima convertidora de angiotensina; AT_1R, receptor de angiotensina subtipo 1; NE/E, norepinefrina/epinefrina; JGC, células yuxtaglomerulares.

el receptor para prorrenina/renina (PRR), lo que induce cambios en la conformación que despliegan el propéptido y exponen el sitio catalítico activo de la enzima. Tanto la renina como la prorrenina se almacenan en las células yuxtaglomerulares. La concentración de prorrenina plasmática es casi 10 veces mayor que la de la enzima activa. La semivida de la renina circulante se aproxima a 15 min.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE RENINA. La secreción de renina desde las células yuxtaglomerulares se controla de tres maneras principales (figura 26-2):

1. *La vía de la mácula densa.* La mácula densa se halla adyacente a las células yuxtaglomerulares y se compone de células epiteliales cilíndricas especializadas en la pared de la porción gruesa de la rama ascendente que pasa entre las arteriolas aferente y eferente del glomérulo. Un cambio en la reabsorción de NaCl en la mácula densa inicia la transmisión a las células yuxtaglomerulares cercanas de señales químicas que modifican la liberación de renina. Los incrementos del flujo de NaCl a través de la mácula densa inhiben la liberación de renina, mientras que los descensos del flujo de NaCl estimulan la liberación de renina.

El ATP, adenosina y prostaglandinas modulan la vía de la mácula densa (figura 26-3). El ATP y la adenosina se liberan cuando aumenta el transporte de NaCl: el ATP actúa en los receptores P2Y y la adenosina actúa mediante el receptor A_1 para adenosina e inhibe la liberación de renina. Se producen prostaglandinas (PGE_2, PGI_2) cuando el transporte de NaCl disminuye y se estimula la liberación de renina al intensificar la síntesis de AMP cíclico. La producción de prostaglandina se estimula con la COX-2 inducible y la NO sintasa neuronal.

La regulación de la vía de la mácula densa depende más de la concentración luminal de Cl^- que de Na^+. El transporte de NaCl a la mácula densa está mediado por el cotransportador unidireccional Na^+-K^+-$2Cl^-$ (figura 26-3) y las concentraciones medias máximas de Na^+ y Cl^- necesarias para el transporte mediante este cotransportador unidireccional son 2-3 meq/L y 40 meq/L. Como la concentración luminal de Na^+ en la mácula densa casi siempre es mucho más alta que la necesaria para el transporte medio máximo, las variaciones fisiológicas en la concentración luminal de Na^+ en la mácula densa tienen poco efecto sobre la liberación de renina (es decir, el cotransportador unidireccional permanece saturado por Na^+). Por el contrario, las concentraciones fisiológicas en la concentración de Cl^- (20 a 60 meq/L) en la mácula densa afectan en gran proporción la liberación de renina mediada por ésta.

2. *Vía del barorreceptor intrarrenal*. Los ascensos y descensos de la presión arterial o la presión de perfusión renal en los vasos preglomerulares inhiben y estimulan la liberación de renina, respectivamente. Se cree que el estímulo inmediato para la secreción es la tensión baja en la pared de la arteriola aferente. Es probable que la liberación de prostaglandinas renales medie en parte la vía del barorreceptor intrarrenal.
3. *La vía del receptor adrenérgico* β se inicia por la liberación de norepinefrina de los nervios simpáticos posganglionares. La activación de los receptores β_1 en las células yuxtaglomerulares (↑ AMP cíclico) aumenta la secreción de renina.

El incremento de la secreción de renina intensifica la síntesis de AngII, lo cual estimula a los receptores AT_1 en las células yuxtaglomerulares para inhibir la liberación de renina, un efecto llamado *retroalimentación negativa de ciclo*

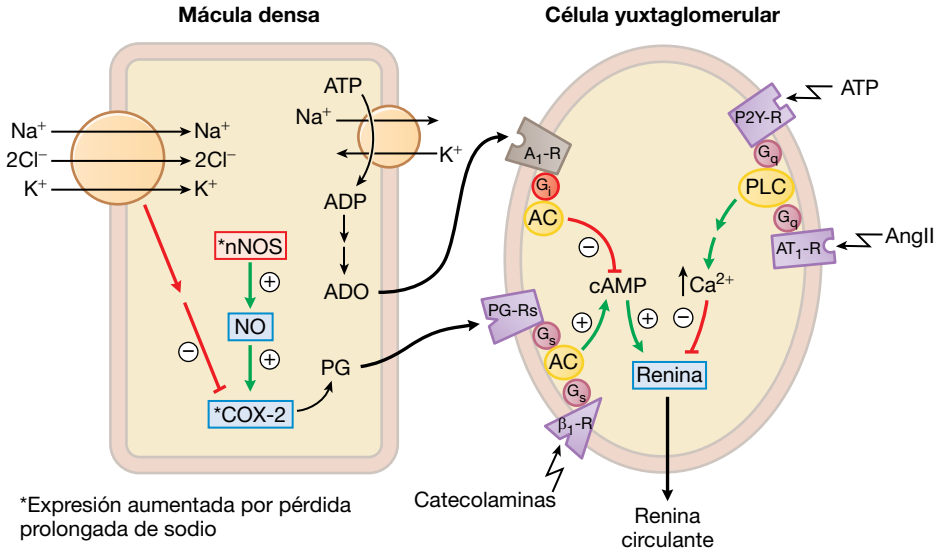


Figura 26-3 *Regulación de la liberación de renina de las células J-G por la mácula densa.* Mecanismos por los cuales la mácula densa regula la liberación de renina. Los cambios en el suministro tubular de NaCl a la mácula densa generan las señales apropiadas que se transmiten a las células yuxtaglomerulares. La deficiencia de sodio incrementa la nNOS y COX-2 en la mácula densa para aumentar la síntesis de prostaglandinas (PG). Las PG y las catecolaminas estimulan la síntesis de AMP cíclico y por tanto la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares. El aumento del transporte de NaCl agota el ATP e incrementa la concentración de adenosina (ADO). La adenosina se difunde a las células yuxtaglomerulares e inhibe la síntesis de AMP cíclico y la liberación de renina a través de los receptores A_1 acoplados con G_i. El aumento del transporte de NaCl en la mácula densa acentúa la salida de ATP, lo cual suprime la liberación de renina de manera directa por unión con los receptores P2Y y activación de la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} en las células yuxtaglomerulares. La AngII circulante también inhibe la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares mediante los receptores AT_1 acoplados con G_q.

corto. La inhibición de la liberación de renina por las elevaciones de la presión arterial inducidas por AngII se denomina *retroalimentación negativa de ciclo largo.* La AngII eleva la presión arterial a través de los receptores AT_1; este efecto suprime la liberación de renina mediante: 1) activación de los barorreceptores de presión alta, lo que reduce el tono simpático; 2) aumento de la presión en los vasos preglomerulares, y 3) decremento de la reabsorción de NaCl en el túbulo proximal (natriuresis por presión), lo que incrementa el suministro tubular de NaCl a la mácula densa.

La producción de renina se halla bajo regulación de la presión arterial, la ingestión dietética de sal y varios fármacos (figura 26-2). Los diuréticos de asa estimulan la liberación de renina porque disminuyen la presión arterial y bloquean la reabsorción de NaCl en la mácula densa. Los *antiinflamatorios no esteroideos* (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) inhiben la síntesis de prostaglandina y por tanto reducen la liberación de renina. Los inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) y los inhibidores de la renina interrumpen los mecanismos de retroalimentación negativa de ciclos corto y largo, por lo que incrementan la liberación de renina. Los fármacos simpaticolíticos de acción central y los antagonistas del receptor adrenérgico β disminuyen la secreción de renina porque reducen la activación de los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares.

ANGIOTENSINÓGENO. La AngI se divide por efecto de la renina del extremo amino del angiotensinógeno, una abundante proteína sintetizada sobre todo en el hígado. Los transcritos de angiotensinógeno también abundan en la grasa, ciertas regiones del SNC y los riñones. La síntesis de angiotensinógeno se estimula por inflamación, insulina, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y AngII. Durante el embarazo aumentan varias veces las concentraciones de angiotensinógeno en plasma debido a un incremento del estrógeno. Los valores circulantes de este último son casi iguales a su K_m para la segmentación de renina (~ 1 μM); por consiguiente, el ritmo de síntesis de AngII, y por tanto la presión arterial, puede modificarse de manera significativa al cambiar las concentraciones de angiotensinógeno. Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno elevan la concentración circulante de angiotensinógeno y pueden causar hipertensión.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE, CININASA II, DIPEPTIDIL CARBOXIPEPTIDASA). La ACE es una ectoenzima y glucoproteína que contiene dos dominios homólogos, cada uno con un sitio catalítico y una región para unión con Zn^{2+}. La ACE es muy inespecífica y divide unidades dipeptídicas de sustratos con diversas secuencias

de aminoácidos. Los sustratos preferidos tienen sólo un grupo carboxilo libre en el aminoácido del extremo carboxilo y cuando la prolina no es el penúltimo aminoácido; por consiguiente, no degrada a la AngII. La ACE es idéntica a la cininasa II, la enzima que desactiva a la bradicinina y otros péptidos vasodilatadores potentes. Aunque en el plasma se produce una conversión lenta de AngI en AngII, el metabolismo muy rápido observado *in vivo* se debe sobre todo a la actividad de la ACE unida a la membrana, presente en la superficie luminal de las células endoteliales en todo el sistema vascular.

El gen *ACE* contiene un polimorfismo de inserción/deleción en el intrón 16 que explica 47% de la varianza fenotípica de la concentración de ACE. El alelo de deleción, relacionado con concentraciones séricas más altas de ACE y metabolismo intensificado de bradicinina, confiere un riesgo más alto de hipertensión, hipertrofia cardiaca, ateroesclerosis y nefropatía diabética.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 (ACE2). La ACE2 humana contiene un solo dominio catalítico, 42% idéntico a los dos dominios catalíticos de ACE, y divide a un aminoácido del extremo carboxilo para convertir la AngI en Ang(1-9) y la AngII en Ang(1-7). AngII es el sustrato principal para ACE2 y tiene 400 veces más afinidad que para AngI. Esta enzima puede actuar como mecanismo contrarregulador para oponerse a los efectos de la ACE. La ACE2 regula la concentración de AngII y limita sus efectos al convertirla en Ang(1-7), que se une con los receptores Mas e induce respuestas vasodilatadoras y antiproliferadoras. La ACR2 no se bloquea con los inhibidores de ACE y carece de efecto en la bradicinina. En animales, la expresión reducida de ACE2 se relaciona con hipertensión, defectos en la contractilidad cardiaca y concentraciones elevadas de AngII.

PÉPTIDOS DE ANGIOTENSINA. La AngI se convierte con rapidez en AngII. La angiotensina III (AngIII), también llamada Ang(2-8), puede formarse por acción de la aminopeptidasa en AngII o de la ACE en Ang(2-10). La AngIII y la AngII tienen efectos cualitativos similares; ambas estimulan la secreción de aldosterona con la misma potencia; no obstante, la AngIII sólo posee 25 y 10% de la potencia de la AngII para aumentar la presión arterial y estimular la médula suprarrenal, respectivamente.

La angiotensina (1-7) se forma por múltiples vías (figura 26-1). La Ang(1-7) se opone a muchos de los efectos de AngII: induce vasodilatación, favorece la síntesis de NO, potencia los efectos vasodilatadores de la bradicinina e inhibe la activación de ERK1/2 inducida por AngII; tiene efectos antiangiogénicos, antiproliferadores y antitrombóticos, y posee acción protectora cardiaca en la isquemia cardiaca y la insuficiencia cardiaca. Los efectos de Ang(1-7) tienen la mediación de un receptor Mas específico. Los inhibidores de la ACE aumentan la concentración tisular y plasmática de Ang(1-7), sea porque la concentración de AngI aumentan y se desvía de la síntesis de AngII o porque la ACE contribuye a la eliminación plasmática de Ang(1-7). El bloqueo del receptor AT_1 refuerza la concentración de AngII que se convierte en Ang(1-7) por efecto de ACE2.

La angiotensina IV (AngIV), también llamada Ang(3-8), se forma a partir de AngIII por efecto de la aminopeptidasa M y tiene efectos potentes en la memoria y la función cognitiva. Las acciones centrales y periféricas de AngIV están mediadas por receptores AT_4 específicos identificados como aminopeptidasas reguladas por insulina (IRAP, *insulin-regulated aminopeptidases*). La unión de AngIV con los receptores AT_4 inhibe la actividad catalítica de las IRAP y posibilita la acumulación de varios neuropéptidos relacionados con la potenciación de la memoria. Otras acciones incluyen vasodilatación renal, natriuresis, diferenciación neuronal, hipertrofia, inflamación y remodelación de la matriz extracelular. Existen análogos de la angiotensina IV en desarrollo por su potencial terapéutico para la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer o lesión encefálica.

SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA LOCALES (HÍSTICAS). Muchos tejidos, incluidos cerebro, hipófisis, vasos sanguíneos, corazón, riñones y glándulas suprarrenales, expresan mRNA para renina, angiotensinógeno o ACE, y varias células cultivadas de estos tejidos producen renina, angiotensinógeno, ACE y angiotensinas I, II y III. Por consiguiente, existen en apariencia RAS locales independientes del sistema renal y hepático, que pueden influir en las funciones y estructuras vascular, cardiaca y renal. La activación del RAS (tisular) y la producción local de AngII requieren la unión de renina o prorrenina al receptor específico para (pro)renina (PRR), situado en las superficies celulares.

El receptor para (Pro)renina. El PRR es el receptor funcional en la superficie celular que se une con gran afinidad y especificidad a la prorrenina y la renina (K_D ~ 6 y 20 nM, respectivamente). La unión de la (pro)renina con el PRR intensifica cuatro o cinco veces la actividad catalítica de la prorrenina e induce la activación no proteolítica de la prorrenina (figura 26-4). La (pro)renina activada y unida cataliza la conversión de angiotensinógeno en AngI, que puede convertirse en AngII mediante la ACE situada en la superficie celular. La AngII se une con los receptores AT_1 y activa los sucesos de señalización intracelular que regulan el crecimiento celular, el depósito de colágeno, fibrosis, inflamación y apoptosis.

La unión de (pro)renina con PRR también induce fenómenos de señalización *independientes de AngII* que incluyen la activación de ERK1/2, p38, tirosina cinasas, expresión del gen TGF-β y el inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno (PAI-1). Estas vías de señalización no se bloquean con los inhibidores de ACE o antagonistas del receptor AT_1, y se ha notificado que contribuyen a la fibrosis, nefrosis y daño orgánico. El PRR abunda en el corazón, cerebro, ojos, suprarrenales, placenta, tejido adiposo, hígado y riñones.

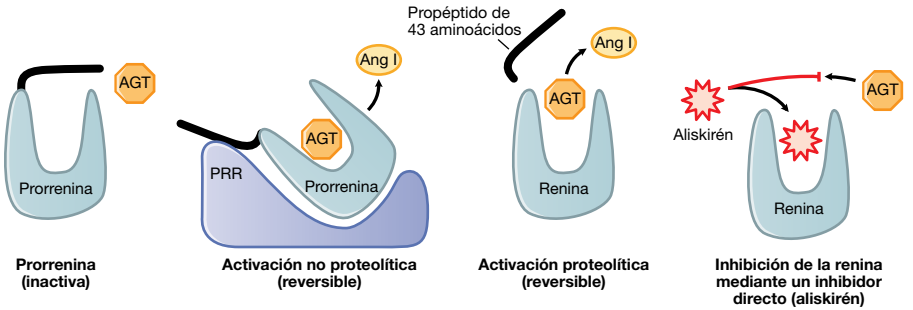


Figura 26-4 *Activación biológica de la prorrenina e inhibición farmacológica de la renina.* La prorrenina es inactiva; la accesibilidad del angiotensinógeno (AGT) al sitio catalítico se bloquea por el propéptido (segmento negro). El sitio catalítico bloqueado puede activarse por mecanismos no proteolíticos mediante la unión de la prorrenina con el receptor (pro) renina (PRR), o por la eliminación proteolítica del propéptido. El inhibidor competitivo de la renina, aliskirén, tiene mayor afinidad (~ 0.1 μm) por el sitio activo de la renina que el AGT (~ 1 μm).

La prorrenina ya no se considera un precursor inactivo de la renina, ya que es capaz de activar al RAS local y fenómenos independientes de AngII que pueden contribuir al daño orgánico. Las concentraciones plasmáticas de prorrenina son 10 veces mayores que las de renina en sujetos sanos, pero 100 veces más altas en pacientes diabéticos, y se relacionan con un mayor riesgo de nefropatía, fibrosis renal y retinopatía. La interacción de la prorrenina con el PRR se ha convertido en un objetivo para las intervenciones terapéuticas.

La prorrenina y la renina también se unen con el receptor para manosa-6-fosfato (M6P), un receptor para el factor de crecimiento II semejante a la insulina que participa como receptor de eliminación. La eliminación del gen para el PRR es letal. En los humanos, las mutaciones en el gen de PRR se relacionan con retraso mental y epilepsia, lo que sugiere una participación importante en la cognición, desarrollo cerebral y supervivencia.

VÍAS ALTERNATIVAS PARA LA BIOSÍNTESIS DE ANGIOTENSINA. El angiotensinógeno puede convertirse en AngI o directamente en AngII mediante la catepsina G y la tonina. Otras enzimas que convierten la AngI en AngII incluyen catepsina G, enzima generadora de AngII sensible a la quimostatina y quimasa cardiaca.

RECEPTORES PARA ANGIOTENSINA. AngII y AngIII se unen con GPCR específicos, designados como AT_1 y AT_2. La mayor parte de los efectos biológicos de AngII tiene la mediación del receptor AT_1. El gen de este receptor contiene un polimorfismo (transversión A a C en la posición 1166) relacionado con la hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y constricción arterial coronaria. La preeclampsia se relaciona con el desarrollo de autoanticuerpos agonistas contra el receptor AT_1.

La función del receptor AT_2 está menos definido, pero es probable que contrarreste muchos de los efectos del receptor AT_1 con efectos antiproliferativos, proapoptósicos, vasodilatadores, natriuréticos y antihipertensivos. El receptor AT_2 tiene una distribución amplia en los tejidos fetales, pero su distribución es más limitada en los adultos. La expresión del receptor AT_2 se incrementa en las enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca, fibrosis cardiaca y cardiopatía isquémica. Sin embargo, aún no se dilucida la relevancia del aumento de la expresión del receptor AT_2.

El receptor Mas media los efectos de Ang(1-7), que incluyen vasodilatación y antiproliferación. La deleción del gen *Mas* en ratones transgénicos revela la disfunción cardiaca.

El receptor AT_4 media los efectos de AngIV. Este receptor es una proteína transmembrana única (1 025 aminoácidos) que se localiza junto con el transportador de glucosa GLUT4. Los receptores AT_4 son detectables en varios tejidos, como corazón, corteza suprarrenal y regiones cerebrales que procesan funciones sensitivas y motoras.

ACOPLAMIENTO DEL RECEPTOR-EFECTOR DE ANGIOTENSINA. Los receptores AT_1 activan a una gran variedad de sistemas de transducción de señal para inducir efectos que varían según sea el tipo celular y que son una combinación de respuestas primarias y secundarias. Los receptores AT_1 se acoplan con varias proteínas G heterotriméricas, incluidas G_q, $G_{12/13}$ y G_i. En la mayoría de los tipos celulares, los receptores AT_1 se acoplan con G_q para activar la vía PLCβ-IP_3-Ca^{2+}. Luego de la activación de G_q puede haber activación de PKC, PLA_2 y PLD; además, hay síntesis de eicosanoides y activación de las cinasas dependientes de Ca^{2+} y MAP, y activación de NOS dependiente de Ca^{2+}-calmodulina. Es probable que se active G_i y se reduzca la actividad de la adenilato ciclasa, lo que reduce el contenido de AMP cíclico celular. Las subunidades βγ de G_i y la activación de $G_{12/13}$ conducen a la activación de tirosina cinasas

y pequeñas proteínas G, como Rho. Al final puede activarse la vía KJAK/STAT y se inducen diversos factores reguladores de la transcripción. Los receptores AT_1 también estimulan la actividad de una NADH/NADPH oxidasa unida con la membrana que genera radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*). Los ROS contribuyen a los efectos bioquímicos (activación de la MAP cinasa, tirosina cinasa y fosfatasas; la desactivación de NO, y la expresión de la proteína quimiotaxina 1 de monocitos) y las acciones fisiológicas (efectos agudos en la función renal, efectos crónicos en la presión arterial e hipertrofia vascular e inflamación). La presencia de otros receptores puede modificar la respuesta a la activación del receptor AT_1. Por ejemplo, los receptores forman heterodímeros con los receptores para bradicinina B_2, un proceso que intensifica la sensibilidad a AngII en la preeclampsia.

La señalización de los receptores AT_2 está mediada por vías dependientes e independientes de la proteína G. La estimulación del receptor AT_2 activa a las fosfoproteínas fosfatasas, conductos de K^+, síntesis de NO y GMP cíclico, producción de bradicininas e inhibición de las funciones del conducto de Ca^{2+}. Los receptores AT_2 pueden tener actividad constitutiva: la expresión excesiva de los receptores AT_2 puede inducir la síntesis de NO en las células del músculo liso vascular e hipertrofia en los miocitos cardiacos a través de la actividad intrínseca del receptor AT_2 independiente de la unión con AngII.

FUNCIONES Y EFECTOS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La AngII aumenta la resistencia periférica total (TPR, *total peripheral resistance*) y altera la función renal y la estructura cardiovascular a través de mecanismos directos e indirectos (figura 26-5).

EFECTOS EN TPR

Vasoconstricción directa. La AngII constriñe las arteriolas precapilares, y en menor medida las vénulas poscapilares, mediante la activación de los receptores AT_1 situados en las células de músculo liso vascular y la estimulación de la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}. AngII posee efectos diferenciales en los lechos vasculares. La vasoconstricción directa es más intensa en los riñones (figura 26-5) y el lecho vascular esplácnico. La vasoconstricción inducida por AngII es mucho menor en los vasos del cerebro, pulmones y músculo esquelético. Sin embargo, las elevadas concentraciones circulantes de AngII pueden atenuar el flujo sanguíneo cerebral y coronario.

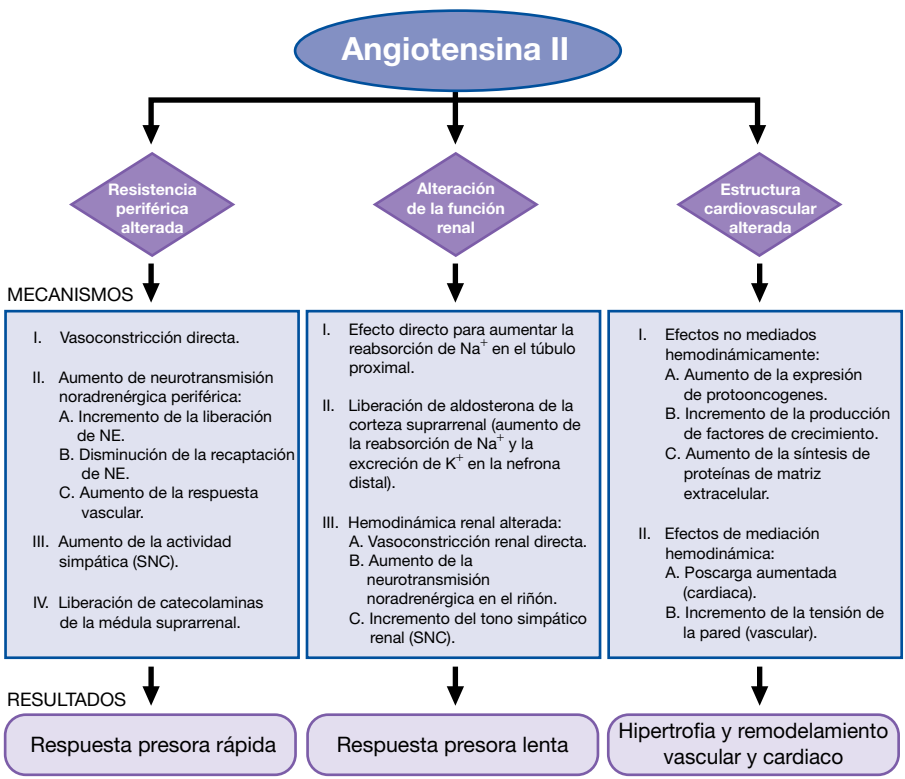


Figura 26-5 *Efectos principales de la angiotensina II.* NE, norepinefrina.

Aumento de la neurotransmisión noradrenérgica periférica. La angiotensina II (AngII) aumenta la liberación de NE de terminales nerviosas simpáticas, inhibe su recaptación hacia las terminales nerviosas y aumenta la respuesta vascular a la norepinefrina.

Efectos en el sistema nervioso central. La AngII incrementa el tono simpático. La infusión de pequeñas cantidades de AngII en las arterias vertebrales eleva la presión arterial. Esta respuesta refleja los efectos hormonales en núcleos circunventriculares que no están protegidos por la barrera hematoencefálica. La AngII circulante atenúa asimismo las disminuciones de los estímulos simpáticos mediados por barorreceptores y en consecuencia aumenta la presión arterial. El SNC experimenta efectos de la AngII sanguínea y la AngII formada en el cerebro. El cerebro contiene todos los componentes del RAS. La AngII también tiene un efecto dipsógeno (generador de sed) central e intensifica la liberación de vasopresina de la neurohipófisis.

Liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal. La angiotensina II (AngII) estimula la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal al despolarizar a células cromafines.

EFECTOS EN LA FUNCIÓN RENAL

Alteración de la función renal. La angiotensina II (AngII) tiene efectos intensos en la función renal, disminuye la excreción urinaria de Na^+ y agua e incrementa la eliminación de potasio. El efecto total de la AngII en los riñones consiste en desviar la curva renal de presión y natriuresis hacia la derecha (figura 26-6).

Efectos directos de la angiotensina II en la reabsorción de NA^+ en los túbulos renales. Concentraciones muy bajas de AngII estimulan el intercambio de Na^+/H^+ en el túbulo proximal, un efecto que aumenta la reabsorción de Na^+, Cl^+ y bicarbonato. Este mecanismo puede afectar alrededor de 20 a 30% del bicarbonato que maneja la nefrona. La AngII también aumenta la expresión del cotransportador unidireccional de Na^+ y glucosa en el túbulo proximal. De manera paradójica, a concentraciones altas, la AngII puede inhibir el transporte de Na^+ en el túbulo proximal; de igual modo, estimula de manera directa al cotransportador unidireccional de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa.

Liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. La AngII estimula la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal para aumentar la síntesis y la secreción de aldosterona; también acentúa las respuestas a otros estímulos (p. ej., hormona adrenocorticotrópica, K^+). La mayor producción de aldosterona se estimula por concentraciones de AngII que no tiene ningún efecto inmediato, o muy pequeño, en la presión arterial. La aldosterona actúa en los túbulos distal y colector para retener sodio y excretar K^+ e hidrógeno (H^+). El efecto estimulante de la AngII en la síntesis y liberación de la aldosterona se incrementa en condiciones de hiponatremia o hiperpotasemia y se reduce cuando las concentraciones plasmáticas de Na^+ y K^+ se alteran en el sentido opuesto.

Alteración de la hemodinámica renal. La AngII reduce el flujo renal y la función excretora renal por constricción directa del músculo liso vascular renal, incremento del tono simpático renal (un efecto en el SNC) y facilitación de la transmisión adrenérgica renal (un efecto intrarrenal). La vasoconstricción de los vasos microscópicos preglomerulares inducida por AngII se intensifica por la adenosina endógena, debido a los sistemas de transducción de señal activados

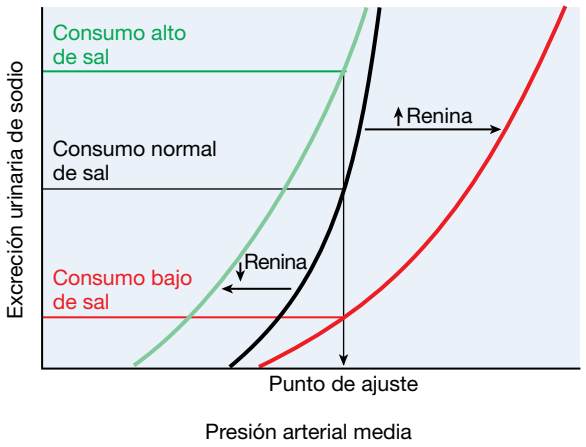


Figura 26-6 *Curva de presión-natriuresis: efectos de la ingestión de Na^+ en la liberación de renina (formación de AngII) y presión arterial.* La inhibición del sistema renina-angiotensina produce un descenso marcado de la presión arterial de los individuos con deficiencia de Na^+. (Modificado con autorización a partir de Jackson E.K., Branch R.A., *et al.*: Physiological functions of the renal prostaglandin, renin, and kallikrein systems, en Seldin D.W., Giebisch G.H., eds.: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1985, p. 624.)

por AT_1 y el receptor A_1 para adenosina. La AngII influye en la tasa de filtración glomerular (GFR) mediante diversos mecanismos:

- Constricción de las arteriolas aferentes, que reduce la presión intraglomerular y tiende a disminuir la GFR.
- Contracción de células mesangiales, que disminuye el área de superficie capilar dentro del glomérulo disponible para filtración y tiende también a disminuir la GFR.
- Constricción de arteriolas eferentes, que eleva la presión intraglomerular y tiende a aumentar la GFR.

En condiciones normales, la AngII reduce un poco la GFR; sin embargo, durante la hipotensión de la arteria renal predominan los efectos de la angiotensina II en la arteriola eferente y aumenta la GFR. En consecuencia, el bloqueo del RAS puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o enfermos con estenosis unilateral que sólo tienen un riñón.

EFECTOS EN LA ESTRUCTURA CARDIOVASCULAR. Las alteraciones patológicas, que incluyen hipertrofia y remodelación cardiacas, aumentan la morbilidad y la mortalidad. Las células afectadas comprenden las musculares lisas vasculares, miocitos cardiacos y fibroblastos. La AngII estimula la migración, proliferación e hipertrofia de las células del músculo liso vascular; causa hipertrofia de los miocitos cardiacos, y aumenta la producción de matriz extracelular en los fibroblastos cardiacos. Asimismo, altera la formación y degradación de la matriz extracelular mediante el aumento de la aldosterona. Además de los efectos celulares directos de la AngII en la estructura cardiovascular, es probable que los cambios en la precarga (expansión de volumen por retención de Na^+) y la poscarga (elevación de la presión arterial) cardiacas contribuyan a la hipertrofia y remodelación cardiacas. La hipertensión arterial también contribuye a la hipertrofia y la remodelación de los vasos sanguíneos.

FUNCIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA CONSERVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL A LARGO PLAZO A PESAR DE CONSUMOS DIETÉTICOS EXTREMOS DE NA^+. La presión arterial es un factor determinante de la excreción de Na^+. Esto se ilustra en una gráfica de la excreción urinaria de Na^+ respecto de la presión arterial media (figura 26-6), la denominada *curva de presión renal-natriuresis*. En el largo plazo, la excreción de Na^+ debe igualar al consumo de Na^+. El RAS tiene una función primordial en el mantenimiento de un punto de ajuste constante en el grado de presión arterial de largo plazo, a pesar de cambios extremos en la ingestión dietética de Na^+. Cuando el consumo de Na^+ es bajo, se estimula la liberación de renina y la AngII actúa en los riñones para desplazar la curva de presión renal-natriuresis hacia la derecha. Por el contrario, cuando el Na^+ es abundante, se inhibe la liberación de renina y la falta de AngII desplaza la curva de presión renal-natriuresis a la izquierda. Cuando la modulación del RAS se bloquea con fármacos, los cambios en la ingestión de sal tienen una gran influencia en la presión arterial de largo plazo.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El interés clínico se enfoca en el desarrollo de inhibidores del RAS. Existen tres tipos de inhibidores con utilidad terapéutica (figura 26-7):

- Inhibidores de ACE (ACEI).
- Antagonistas del receptor de angiotensina (ARB).
- Inhibidores directos de la renina (DRI, *direct renin inhibitors*).

Aunque todas estas clases de fármacos reducen los efectos de la AngII y disminuyen la presión arterial, tienen distintas acciones en los componentes individuales del RAS (cuadro 26-1).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

EFECTOS FARMACOLÓGICOS. El efecto de los inhibidores de la ACE en el RAS consiste en suprimir la conversión de AngI en AngII activa. La inhibición de la síntesis de AngII disminuye la presión arterial e intensifica la natriuresis. La ACE es una enzima con muchos sustratos; por tanto, su inhibición tiene otras consecuencias, como la inhibición de la degradación de la bradicinina. Los inhibidores de la ACE aumentan cinco veces la concentración circulante del regulador de células primordiales naturales *N*-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, que puede contribuir a los efectos cardioprotectores de los inhibidores de la ACE. Además, los inhibidores de la ACE incrementan la liberación de renina y el ritmo de formación de AngI mediante la interferencia con la retroalimentación negativa de ciclos corto y largo de la liberación de renina (figura 26-2). La acumulación de AngI se dirige por vías metabólicas alternativas que aumentan la producción de péptidos vasodilatadores como Ang(1-7).

Farmacología clínica. Los inhibidores de la ACE pueden clasificarse en tres grupos de acuerdo con su estructura: 1) inhibidores de la ACE que contienen sulfhidrilo, relacionados con el captoprilo; 2) inhibidores de la ACE que

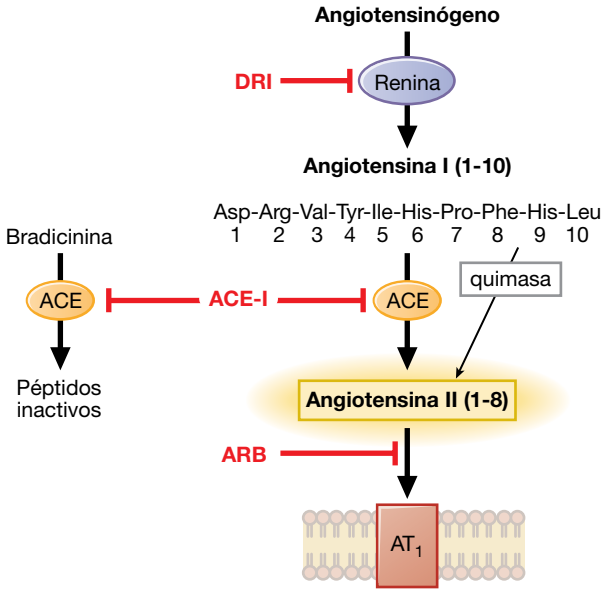


Figura 26-7 *Inhibidores del RAS.* ACE-I, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina; DRI, inhibidor directo de la renina.

incluyen dicarboxilo, vinculados con el enalaprilo (p. ej., lisinoprilo, benazeprilo, quinaprilo, moexiprilo, ramiprilo, tran-dolaprilo y perindoprilo), y 3) inhibidores de la ACE que contienen fósforo, relacionados con el fosinoprilo. Muchos inhibidores de la ACE son profármacos que contienen un éster y son 100 a 1 000 veces menos potentes pero su disponibilidad oral es mucho mejor que la de las moléculas activas. Con las excepciones del fosinoprilo y espiraprilo (cuya eliminación se equilibra entre el hígado y los riñones), los inhibidores de la ACE se eliminan sobre todo por vía renal. La disfunción renal reduce en gran medida la eliminación plasmática de la mayor parte de los inhibidores de la ACE, y las dosis de estos fármacos deben disminuirse en individuos con daño renal.

Todos los inhibidores de la ACE bloquean con efectividad la conversión de AngI en AngII y tienen indicaciones terapéuticas, perfiles de efectos secundarios y contraindicaciones similares. Como la hipertensión casi siempre requiere tratamiento de por vida, es importante considerar los aspectos de la calidad de vida cuando se comparan fármacos antihipertensivos. La distribución tisular de los inhibidores de la ACE varía de manera notable y es posible que esta diferencia pueda aprovecharse para inhibir a ciertos sistemas de renina y angiotensina locales, al tiempo que permanecen relativamente intactos otros.

Captoprilo. El captoprilo es un inhibidor potente de la ACE (K_i de 1.7 nM) por vía oral, se absorbe con rapidez y tiene una biodisponibilidad casi de 75%. La biodisponibilidad se reduce 25 a 30% con los alimentos. Las concentraciones máximas en plasma aparecen en el transcurso de 1 h y el compuesto se depura con una $t_{1/2}$ de unas 2 h. Casi todo el fármaco se elimina por la orina, 40 a 50% como captoprilo y el resto en dímeros de disulfuro de captoprilo y disulfuro de captoprilo y cisteína. Las dosis orales de captoprilo varían de 6.25 a 150 mg dos a tres veces al día y son apropiados 6.25 mg tres veces al día o 25 mg dos veces al día para iniciar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o la hipertensión, de manera respectiva.

Enalaprilo. El maleato de enalaprilo es un profármaco que se hidroliza por esterasas hepáticas para producir enalaprilato. Este último es un inhibidor potente de la ACE con una K_i aproximada de 0.2 nM. El enalaprilo se absorbe con rapidez y tiene una biodisponibilidad oral de casi 60% (que no se reduce con el alimento). Aunque las concentraciones máximas de enalaprilo en plasma ocurren en el transcurso de 1 h, las de enalaprilato se observan sólo después de 3 a 4 h. El enalaprilo tiene una $t_{1/2}$ de ~ 1.3 h, pero debido a su unión intensa a la ACE posee una $t_{1/2}$ en plasma de unas 11 h. Se elimina por los riñones como enalaprilo o enalaprilato intacto. La dosis oral de enalaprilo varía de 2.5 a 40 mg diarios y son apropiados 2.5 y 5 mg diarios para iniciar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión, respectivamente.

Enalaprilato. El enalaprilato no se absorbe por vía oral, pero está disponible para administración intravenosa cuando no es adecuado el tratamiento oral. En individuos hipertensos, la dosis es de 0.625 a 1.25 mg por vía intravenosa en el transcurso de 5 min. Esta dosis puede repetirse cada seis horas.

Lisinoprilo. El lisinoprilo es el análogo de lisina del enalaprilato; a diferencia del enalaprilo, el lisinoprilo es activo por sí mismo. Este fármaco se absorbe con lentitud y en forma variable e incompleta (~ 30%) después de su administración oral (no se reduce con alimentos); las concentraciones máximas en plasma se obtienen casi en 7 h. El compuesto intacto se elimina por vía renal y su semivida plasmática es ~ 12 h. Este compuesto no se acumula en los tejidos. La dosis oral de lisinoprilo varía de 5 a 40 mg todos los días (en dosis única o dividida), y 5 a 10 mg diarios son apropiados para iniciar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión. Se recomienda una dosis diaria de 2.5 mg en pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen agotamiento de Na^+ o deterioro renal.

Benazeprilo. Las esterasas hepáticas transforman el benazeprilo, un profármaco, en benazeprilato. Este último se absorbe con rapidez, pero en forma incompleta (37%) después de la administración oral (sólo se reduce muy poco por el alimento) y se metaboliza casi por completo en benazeprilato y conjugados glucurónidos de benazeprilo y benazeprilato, que se excretan por la orina y la bilis; las concentraciones máximas de benazeprilo y benazeprilato en plasma se obtienen en 30 min a 1 h y 1 a 2 h, de manera respectiva. El benazeprilato posee una $t_{½}$ efectiva en plasma casi de 10 a 11 h. Con excepción de los pulmones, el benazeprilato no se acumula en los tejidos. La dosis oral de benazeprilo varía de 5 a 80 mg todos los días (dosis única o dividida).

Fosinoprilo. La hidrólisis de la molécula éster por esterasas hepáticas transforma el fosinoprilo, un profármaco, en fosinoprilato. El fosinoprilo se absorbe con lentitud y de manera incompleta (36%) después de su administración oral (el alimento reduce el ritmo pero no el grado) y se metaboliza en gran medida en fosinoprilato (75%) y el conjugado glucurónido de fosinoprilato. Los dos compuestos se excretan por la orina y la bilis; las concentraciones máximas de fosinoprilato en plasma se obtienen casi en 3 h, tiene una $t_{½}$ eficaz en plasma casi de 11.5 h y su depuración no se altera de manera considerable por el deterioro renal. La dosis oral de fosinoprilo varía de 10 a 80 mg diarios (dosis única o dividida). La dosis oral se reduce a 5 mg diarios en pacientes con pérdida de Na^+ o agua o insuficiencia renal.

Trandolaprilo. Una dosis oral de trandolaprilo se absorbe sin reducción por el alimento y produce concentraciones plasmáticas de trandolaprilo (biodisponibilidad de 10%) y trandolaprilato (biodisponibilidad de 70%). El trandolaprilato es casi ocho veces más potente que el trandolaprilo como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). El trandolaprilo se metaboliza en trandolaprilato y metabolitos inactivos que se recuperan en la orina (33%, en particular trandolaprilato) y las heces (66%). Este compuesto muestra cinéticas de eliminación bifásica con una $t_{½}$ inicial de unas 10 h (el principal componente de la excreción), seguida de una $t_{½}$ más prolongada (debida a la lenta disociación del trandolaprilato de la ACE de los tejidos). La depuración plasmática del trandolaprilato se reduce por insuficiencia renal y hepática. La dosis oral varía de 1 a 8 mg diarios (dosis única o dividida). La dosis inicial es de 0.5 mg en sujetos que consumen un diurético o tienen daño renal y de 2 mg para las personas de raza negra.

Quinaprilo. La hidrólisis de la molécula éster por esterasas hepáticas transforma el quinaprilo, un profármaco, en quinaprilato. El quinaprilo se absorbe con rapidez (se obtienen concentraciones máximas en 1 h), y el alimento puede reducir el ritmo, pero no el grado de absorción oral (60%). El quinaprilato y otros metabolitos menores de quinaprilo se excretan por la orina (61%) y las heces (37%). La conversión de quinaprilo en quinaprilato está reducida en pacientes con disminución de la función hepática. La $t_{½}$ inicial del quinaprilato es de ~ 2 h; la $t_{½}$ terminal prolongada de ~ 25 h puede deberse a la unión de alta afinidad del fármaco con la ACE tisular. La dosis oral de quinaprilo es de 5 a 80 mg diarios.

Ramiprilo. La hidrólisis de la molécula éster por esterasas hepáticas transforma el ramiprilo en ramiprilato, un inhibidor de la ACE casi tan potente como el benazeprilato y el quinaprilato. El ramiprilo se absorbe con rapidez (y se obtienen concentraciones máximas en 1 h) y el alimento disminuye el ritmo pero no el grado de su absorción oral (50 a 60%). El ramiprilo se metaboliza en ramiprilato y metabolitos inactivos que se excretan de manera predominante por los riñones. El ramiprilato muestra cinéticas de eliminación trifásica con $t_{½}$ de 2 a 4 h, 9 a 18 h y más de 50 h. Esta eliminación trifásica se debe a distribución extensa en todos los tejidos ($t_{½}$ inicial), depuración de ramiprilato libre del plasma ($t_{½}$ intermedia) y disociación del ramiprilato de la ACE de los tejidos ($t_{½}$ terminal). La dosis oral de ramiprilo es de 1.25 a 20 mg diarios (dosis única o dividida).

Moexiprilo. La actividad antihipertensiva del moexiprilo se debe casi por completo a su metabolito desesterificado moexiprilato. El moexiprilo se absorbe en forma incompleta, con una biodisponibilidad como el moexiprilato de ~ 13%. La biodisponibilidad decrece de manera notable por el alimento. La $t_{½}$ de eliminación es variable (2 a 12 h). La dosis recomendada varía de 7.5 a 30 mg diarios divididos en una o dos tomas. El límite posológico se reduce a la mitad en individuos que reciben diuréticos o tienen alteración renal.

Perindoprilo. La erbumina de perindoprilo es un profármaco y 30 a 50% del perindoprilo disponible de manera sistémica se transforma en perindoprilato por esterasas hepáticas. Aunque la biodisponibilidad del perindoprilo (75%) no se altera por el alimento, la biodisponibilidad se reduce en ~ 35%. Este fármaco se metaboliza en perindoprilato y en metabolitos inactivos que se excretan de manera predominante por los riñones. Asimismo, muestra cinética de eliminación bifásica, con semividas de 3 a 10 h (el principal componente de la eliminación) y 30 a 120 h (debido a la lenta disociación del perindoprilato de la ACE de los tejidos). La dosis oral varía de 2 a 16 mg diarios (dosis única o dividida).

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA. Los fármacos que interfieren con el RAS tienen una función prominente en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la principal causa de muerte en las sociedades occidentales modernas.

Inhibidores de la ACE en la hipertensión. La inhibición de la ACE reduce la resistencia vascular y las presiones sanguíneas media, diastólica y sistólica en varios estados hipertensos, salvo cuando la presión arterial elevada se debe a hiperaldosteronismo primario (capítulo 27). El cambio inicial en la presión arterial tiende a mostrar una relación positiva con la actividad de renina plasmática (PRA, *plasma renin activity*) y la concentración plasmática de AngII anteriores al tratamiento. La disminución de la presión arterial sistémica a largo plazo observada en hipertensos tratados con inhibidores de la ACE se acompaña de una desviación hacia la izquierda de la curva renal de presión y natriuresis (figura 26-6) y una menor resistencia periférica total que varía en diferentes lechos vasculares. El riñón es una excepción notable: dado que los vasos renales son en extremo sensibles a las acciones constrictoras de la AngII, los inhibidores de la ACE aumentan el flujo sanguíneo renal mediante la vasodilatación de las arteriolas aferentes y eferentes. El incremento del flujo sanguíneo renal ocurre sin que aumente la GFR, por lo que la fracción de filtración desciende.

Los inhibidores de la ACE producen dilatación arteriolar sistémica y aumentan la distensibilidad de las arterias grandes, lo que contribuye a reducir la presión sistólica. La función cardiaca en pacientes con hipertensión no complicada cambia muy poco, si bien es posible que aumenten ligeramente el volumen latido y el gasto cardiaco con el tratamiento sostenido. No se modifican la función barorreceptora ni los reflejos cardiovasculares y se deterioran en escasa medida las respuestas a los cambios posturales y el ejercicio. Incluso cuando se obtiene una disminución considerable de la presión arterial, la frecuencia cardiaca y las concentraciones de catecolaminas en plasma sólo aumentan muy poco. Ello indica tal vez una alteración de la función barorreceptora con incremento de la adaptabilidad arterial y pérdida de las influencias tónicas normales de la AngII en el sistema nervioso simpático.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la secreción de aldosterona, pero no se deteriora en grado considerable. La secreción de aldosterona se conserva en valores adecuados por otros estímulos esteroidogénicos, como la ACTH y el potasio. Sólo se encuentra una retención excesiva de K^+ en sujetos que reciben complementos de potasio, enfermos con deterioro renal o pacientes que consumen otros fármacos que reducen la eliminación de potasio (K^+).

Los inhibidores de la ACE aislados normalizan la presión arterial casi en la mitad de los individuos con hipertensión leve a moderada. Noventa por ciento de los enfermos con esta última se controla con la combinación de un inhibidor de la ACE y un antagonista del conducto del Ca^{2+}, un antagonista del receptor adrenérgico β o un diurético. Varios inhibidores de la ACE se expenden en combinaciones de dosis fijas con un diurético tiazídico o un antagonista del conducto de Ca^{2+} para el tratamiento de la hipertensión.

Inhibidores de la ACE en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. A menos que estén contraindicados los inhibidores de la ACE, deben administrarse a todos los pacientes con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, sea que presenten o no síntomas de insuficiencia cardiaca franca (capítulo 28). La inhibición de la ACE en sujetos con disfunción sistólica impide o retrasa la progresión de la insuficiencia cardiaca, disminuye la incidencia de muerte súbita e infarto miocárdico, reduce las hospitalizaciones y mejora la calidad de vida. La inhibición de la ACE atenúa a menudo la poscarga y el estrés sistólico de la pared, y aumentan el gasto cardiaco y el índice cardiaco. En la disfunción sistólica, la AngII disminuye la adaptabilidad arterial, que se revierte con la inhibición de la ACE. Por lo regular está reducida la frecuencia cardiaca. Desciende la presión arterial sistémica, en ocasiones de manera precipitada al principio, pero tiende a regresar a los valores iniciales. Disminuye súbitamente la resistencia renovascular y aumenta el flujo sanguíneo renal. Se desarrolla natriuresis por mejoría de la hemodinámica renal, el estímulo reducido para la secreción de aldosterona por la AngII y la atenuación de los efectos directos de la AngII en los riñones. Se contrae el volumen excesivo de líquidos corporales, que reduce el retorno venoso al hemicardio derecho. La venodilatación y la mayor capacidad del lecho venoso dan lugar a una reducción adicional.

La respuesta a los inhibidores de la ACE también incluye descensos de la presión arterial pulmonar, la presión de enclavamiento de los lechos capilares y los volúmenes de llenado y las presiones de la aurícula y el ventrículo izquierdos. La mejoría de la función hemodinámica incrementa la tolerancia al ejercicio y suprime al sistema nervioso simpático. Casi siempre se conservan bien los flujos sanguíneos cerebral y coronario, incluso cuando está disminuida la presión arterial sistémica. En la insuficiencia cardiaca, estos fármacos reducen la dilatación ventricular y tienden a restablecer la forma elíptica normal del corazón. Los inhibidores de la ACE pueden revertir el remodelamiento ventricular a través de cambios en la precarga y la poscarga, de tal modo que se evitan los efectos del crecimiento de la AngII en miocitos y se atenúa la fibrosis cardiaca inducida por AngII y aldosterona.

Inhibidores de la ACE en el infarto agudo del miocardio. Los efectos benéficos de estos fármacos en el infarto agudo del miocardio son en particular considerables en individuos hipertensos y diabéticos (capítulo 27). A menos que estén contraindicados (p. ej., choque cardiógeno o hipotensión grave) los inhibidores de la ACE, es necesario iniciarlos de inmediato durante la fase aguda del infarto del miocardio y pueden administrarse junto con trombolíticos, ácido acetilsalicílico y antagonistas del receptor adrenérgico β. En personas de alto riesgo (p. ej., infarto grande, disfunción ventricular sistólica), debe continuarse la inhibición de la ACE por tiempo prolongado.

Inhibidores de la ACE en pacientes con riesgo alto de fenómenos cardiovasculares. Los pacientes con riesgo elevado de incidentes cardiovasculares obtienen un beneficio considerable del tratamiento con inhibidores de la ACE. La inhibición de la ACE disminuye de manera significativa las tasas de infarto miocárdico, apoplejía y muerte. En individuos con cardiopatía coronaria, pero sin insuficiencia cardiaca, la inhibición de la ACE reduce la muerte por enfermedad cardiovascular y el infarto miocárdico.

Inhibidores de la ACE en diabetes mellitus e insuficiencia renal. La diabetes mellitus es la principal causa de afección renal. En personas con diabetes mellitus de tipo 1 y nefropatía diabética, el captoprilo previene o retrasa claramente el progreso de la alteración renal. La protección renal en la diabetes de tipo 1, definida por los cambios en la excreción de albúmina, también se obtiene con lisinoprilo. Parte de los efectos protectores renales de los inhibidores de la ACE en la diabetes de tipo 1 es independiente del descenso de la presión arterial. Además, estos fármacos pueden reducir la progresión de la retinopatía en los diabéticos de tipo 1 y atenuar el avance de la insuficiencia renal en sujetos con diversas nefropatías no diabéticas.

En la protección renal que proporcionan los inhibidores de la ACE intervienen varios mecanismos. La elevación de la presión de los capilares glomerulares induce una lesión del glomérulo y los inhibidores de la ACE disminuyen este parámetro porque hacen descender la presión arterial y dilatan las arteriolas renales eferentes. Los inhibidores de la ACE aumentan la selectividad de la permeabilidad de la membrana filtrante, lo que disminuye la exposición del mesangio a los factores peptídicos y proteínicos que podrían estimular la proliferación de las células mesangiales y la producción de matriz, dos procesos que contribuyen a la expansión del mesangio en la nefropatía diabética. Debido a que la AngII es un factor de crecimiento, las disminuciones de sus concentraciones intrarrenales pueden atenuar el crecimiento de células mesangiales y la producción de matriz.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ACE

En general, los inhibidores de la ACE son muy tolerables. Los fármacos no alteran las concentraciones plasmáticas de ácido úrico ni de Ca^{2+} y en realidad pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia a esta última y disminución de las concentraciones de colesterol y lipoproteínas en la lesión renal proteinúrica.

Hipotensión. Después de la primera dosis de un inhibidor de la ACE en individuos con PRA elevada puede aparecer un descenso rápido de la presión arterial. Es necesario tener cuidado en enfermos con pérdida de sal, pacientes tratados con múltiples antihipertensores o personas con insuficiencia cardiaca congestiva.

Tos. Los inhibidores de la ACE causan una tos seca y molesta en 5 a 20% de los pacientes, mediada por la acumulación pulmonar de bradicinina, sustancia P y prostaglandinas. El antagonismo del tromboxano, el ácido acetilsalicílico y los complementos de hierro reducen la tos inducida por inhibidores de la ACE. En ocasiones es efectiva la reducción de la dosis o el cambio a un ARB. Una vez que se suspenden los inhibidores de la ACE, la tos desaparece, las más de las veces en el transcurso de cuatro días.

Hiperpotasemia. Los inhibidores de la ACE pueden provocar hiperpotasemia en sujetos con insuficiencia renal o diabetes, así como en aquellos que toman diuréticos ahorradores de potasio, complementos de K^+, antagonistas del receptor β o NSAID.

Insuficiencia renal aguda. En consecuencia, los inhibidores de la ACE pueden inducir insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, estenosis de la arteria cuando sólo hay un riñón, insuficiencia cardiaca o pérdida de volumen por diarrea o diuréticos.

Potencial fetopático. Los efectos fetopáticos se deben en parte a hipotensión fetal. Una vez que se diagnostica el embarazo, debe suspenderse de inmediato el uso de inhibidores de la ACE.

Exantema. En ocasiones, los inhibidores de la ACE originan un exantema maculopapular que puede ser pruriginoso, pero que se resuelve de manera espontánea o con antihistamínicos.

Angioedema. En 0.1 a 0.5% de los pacientes, los inhibidores de la ACE inducen una tumefacción rápida en nariz, garganta, boca, glotis, laringe, labios, lengua o todos ellos. Una vez que se suspenden los inhibidores de la ACE, desaparece el angioedema en el transcurso de horas; entre tanto, deben protegerse las vías respiratorias del paciente y, si es necesario, administrarse epinefrina, un antihistamínico, un glucocorticoide, o todos ellos. Aunque es raro, también hay notificaciones de angioedema intestinal (angioedema visceral), caracterizado por vómito, diarrea acuosa y dolor abdominal.

Otros efectos colaterales. Los efectos colaterales en extremo raros, aunque reversibles, incluyen *disgeusia* (alteración o pérdida del sentido del gusto), *neutropenia* (los síntomas incluyen dolor faríngeo y fiebre), *glucosuria* (escape de glucosa a la orina en ausencia de hiperglucemia) y *hepatotoxicidad*.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad oral de los inhibidores de la ACE; la capsaicina suele empeorar la tos inducida por estos compuestos; los NSAID, entre ellos el ácido acetilsalicílico, atenúan casi siempre la respuesta antihipertensora de los inhibidores de la ACE y los diuréticos que ahorran K^+;

asimismo, los complementos de potasio pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por estos últimos fármacos. Los inhibidores de la ACE pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio e incrementar las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

ANTAGONISTAS NO PEPTÍDICOS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

EFECTOS FARMACOLÓGICOS. Los antagonistas del receptor de AngII se unen con el receptor AT_1 con gran afinidad y tienen selectividad 10 000 veces mayor por el receptor AT_1 respecto del AT_2. Aunque la unión de los ARB con el receptor AT_1 es competitiva, la inhibición de las respuestas biológicas a la AngII con estos fármacos es a menudo insuperable (no puede restaurarse la reacción máxima a la AngII en presencia del ARB, cualquiera que sea la concentración de AngII que se agregue a la preparación experimental).

Los ARB inhiben casi todos los efectos biológicos de la AngII, incluidos 1) contracción de músculo liso vascular, 2) respuestas presoras rápidas, 3) respuestas presoras lentas, 4) sed, 5) liberación de vasopresina, 6) secreción de aldosterona, 7) producción de catecolaminas suprarrenales, 8) mejoría de la neurotransmisión noradrenérgica, 9) aumentos del tono simpático, 10) cambios de la función renal y 11) hipertrofia e hiperplasia celulares inducidas por angiotensina II (AngII).

¿La eficacia terapéutica de los ARB es equivalente a la de los inhibidores de ACE? Aunque ambas clases de fármacos bloquean al RAS, difieren en varios aspectos importantes:

- *Los ARB reducen la activación de receptores AT_1 con mayor efectividad que los inhibidores de la ACE.* Estos últimos no inhiben las vías generadoras de AngII ajenas a esta enzima. Los ARB bloquean las acciones de la AngII a través del receptor AT_1, al margen de la vía bioquímica que conduzca a la síntesis de AngII.
- *Los ARB permiten la activación de receptores AT_2.* Tanto los inhibidores de la ACE como los ARB estimulan la liberación de renina, pero con los ARB esto se traduce en un aumento de varias veces de la concentración circulante de AngII. Como los ARB bloquean a los receptores AT_1, este incremento de la concentración de AngII está disponible para activar a los receptores AT_2.
- *Los inhibidores de la ACE pueden aumentar las concentraciones de Ang(1-7) más que los ARB*. La ACE participa en la eliminación de Ang(1-7), por lo que su inhibición eleva la concentración de Ang(1-7) más que los ARB.
- Los inhibidores de la ACE aumentan las concentraciones de varios sustratos de la ACE, incluidos bradicinina y Ac-SDKP.

Aún no se resuelve si las diferencias farmacológicas entre los ARB y los inhibidores de la ACE producen diferencias importantes en los resultados finales terapéuticos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La biodisponibilidad oral de los ARB es casi siempre discreta (< 50%, excepto el irbesartán con 70%) y su unión a proteínas es alta (> 90%).

Cilexetilo de candesartán. El cilexetilo de candesartán es un profármaco éster inactivo que se hidroliza por completo en la forma activa, candesartán, durante la absorción en el tubo digestivo. La $t_{½}$ en plasma es de ~ 9 h. La depuración plasmática del candesartán ocurre por excreción renal (33%) y biliar (67%). La eliminación plasmática de candesartán se altera por la insuficiencia renal, pero no por la insuficiencia hepática leve a moderada. El cilexetilo de candesartán debe administrarse por vía oral una o dos veces al día hasta una dosis diaria total de 4 a 32 mg.

Eprosartán. Se obtienen concentraciones máximas en plasma 1 a 2 h después de la administración oral y la $t_{½}$ en plasma es de 5 a 9 h. El eprosartán se metaboliza en parte en un conjugado glucurónido. Se elimina por vía renal y excreción biliar. La depuración plasmática de eprosartán se altera por las insuficiencias renal y hepática. La dosis recomendada de eprosartán es de 400 a 800 mg/día en una o dos dosis.

Irbesartán. La semivida plasmática es de 11 a 15 h. El irbesartán se metaboliza en parte en un conjugado glucurónido y este último y el compuesto original se depuran por eliminación renal (20%) y excreción biliar (80%). La depuración plasmática del irbesartán no se afecta por insuficiencia renal o hepática leve a moderada. La dosis oral de irbesartán es de 150 a 300 mg una vez al día.

Losartán. Cerca de 14% de una dosis oral de losartán se convierte mediante el efecto de CYP2C9 y CYP3A4 en el metabolito ácido 5-carboxílico EXP 3174, que es más potente que el losartán como antagonista del receptor AT_1. Las semividas plasmáticas respectivas de losartán y EXP 3174 son 2.5 y 6 a 9 h. Las depuraciones plasmáticas de losartán y EXP 3174 se deben a depuración renal y hepática (metabolismo y excreción biliar) y se alteran por insuficiencia hepática, pero no renal. El losartán debe administrarse por vía oral una o dos veces al día para una dosis diaria total de 25 a 100 mg. El losartán es un antagonista competitivo del receptor de tromboxano A_2 y atenúa la agregación plaquetaria. Además, EXP 3179, un metabolito del losartán sin efectos en el receptor para angiotensina, reduce el incremento del mRNA de COX-2 y la generación de prostaglandina dependiente de COX.

Medoxomilo de olmesartán. El medoxomilo de olmesartán es un profármaco éster inactivo que se hidroliza por completo en la forma activa, olmesartán, durante la absorción en el tubo digestivo. La $t_{½}$ en plasma varía (10 a 15 h). La depuración plasmática de olmesartán ocurre por eliminación renal y excreción biliar. Aunque el deterioro renal y las afectaciones hepáticas disminuyen la depuración plasmática de olmesartán, no es necesario ajustar las dosis en pacientes con deterioro renal o hepático leve a moderado. La dosis oral de medoxomilo de olmesartán es de 20 a 40 mg una vez al día.

Telmisartán. La $t_{½}$ en plasma es casi de 24 h. El telmisartán se depura de la circulación sobre todo por secreción biliar del fármaco intacto. La depuración plasmática de este fármaco se altera por la insuficiencia hepática, pero no por la renal. La dosis oral de telmisartán recomendada es de 40 a 80 mg una vez al día.

Valsartán. La $t_{½}$ en plasma es ~ 9 h. El alimento disminuye en grado considerable la absorción. El valsartán se elimina de la circulación por acción hepática (~ 70% de toda la depuración). La depuración plasmática del compuesto se modifica por la insuficiencia hepática, pero no por la renal. La dosis oral de valsartán es de 80 a 320 mg una vez al día.

Medoxomilo de azilsartán. Este fármaco se hidroliza en el tubo digestivo hasta el fármaco activo azilsartán. Está disponible en dosis de 40 y 80 mg para tomar una vez al día. La biodisponibilidad del azilsartán es ~ 60% y no se altera por el alimento. La semivida de eliminación es ~ 11 h. Se metaboliza sobre todo por efecto de CYP2C9 hasta metabolitos activos. Hasta 55% del fármaco se elimina en heces y 42% en la orina. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes ancianos o aquéllos con daño renal o insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día. Existen formulaciones disponibles con dosis fijas de medoxomilo de azilsartán con el diurético clortalidona en tabletas con 40/12.5 mg y 40/25 mg para tomar una vez al día.

Usos terapéuticos de los antagonistas del receptor de angiotensina II. Todos los ARB están aprobados para el tratamiento de la hipertensión. Además, irbesartán y losartán están aprobados para la nefropatía diabética, losartán para la profilaxis de la apoplejía y valsartán para la insuficiencia cardiaca y disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes que conservan la estabilidad clínica durante la insuficiencia o disfunción ventricular izquierda después de un infarto miocárdico. La eficacia de los ARB para reducir la presión arterial es comparable a la de los inhibidores de la ACE y otros antihipertensivos establecidos, con un perfil favorable de efectos secundarios. Los ARB también están disponibles en combinaciones de dosis fijas con hidroclorotiazida o amlodipina (capítulos 27 y 28).

Las recomendaciones actuales indican usar inhibidores de la ACE como fármacos de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y reservar los ARB para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en individuos que no toleran o tienen una respuesta insatisfactoria a los inhibidores de la ACE. Hay evidencia inconsistente sobre la conveniencia de combinar un ARB y un inhibidor de la ACE en enfermos con insuficiencia cardiaca.

Los ARB tienen efecto protector renal en la diabetes mellitus de tipo 2, en parte por mecanismos independientes de la presión arterial. En la actualidad, muchos expertos los consideran los fármacos de elección para la protección renal en individuos diabéticos.

Efectos secundarios. Los ARB son muy tolerables. La incidencia de angioedema y tos con estos fármacos es menor respecto de los inhibidores de la ACE. Los ARB son teratógenos y deben suspenderse en el embarazo. En personas con presión arterial o función renal muy dependientes del RAS (p. ej., estenosis de la arteria renal), los ARB pueden causar hipotensión, oliguria, hiperazoemia progresiva o insuficiencia renal aguda. Los ARB pueden ocasionar hiperpotasemia en pacientes con nefropatía o en los que toman complementos de K^+ o diuréticos ahorradores de K^+. Existen informes raros de anafilaxia, disfunción hepática, hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, prurito, urticaria, hiponatremia, alopecia y vasculitis, e incluso púrpura de Henoch-Schönlein.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA

Los DRI son una nueva clase de antihipertensivos que inhiben el RAS en el paso limitante del ritmo, la renina. El angiotensinógeno es el único sustrato de la renina y su conversión en AngI es el paso limitante del ritmo para la generación de péptidos de angiotensina. El hemifumarato de aliskirén es el único DRI aprobado para uso clínico.

Efectos farmacológicos. El aliskirén, un no péptido de bajo peso molecular, es un potente inhibidor competitivo de la renina. Se une con el sitio activo de la renina para bloquear la conversión de angiotensinógeno en AngI, lo que reduce la síntesis subsiguiente de AngII (figura 26-4). Este fármaco tiene una afinidad 10 000 veces mayor por la renina (IC_{50} ~ 0.6 nM) que cualquier otra peptidasa aspártica. En voluntarios sanos, el aliskirén (40 a 640 mg/día) produce un descenso de la presión arterial dependiente de la dosis y reduce las concentraciones de PRA, AngI y AngII, pero aumenta la *concentración* plasmática de renina en 16 a 34 veces por la pérdida de la retroalimentación negativa de ciclo corto por AngII. Este fármaco también disminuye la concentración de aldosterona en plasma y orina, y acentúa la natriuresis.

Farmacología clínica. El aliskirén se recomienda en una dosis oral única de 150 o 300 mg/día. La biodisponibilidad es baja (~ 2.5%), pero su elevada afinidad y potencia compensan la baja biodisponibilidad. La concentración plasmática máxima se alcanza en 3 a 6 h. La semivida es de 20 a 45 h y la concentración plasmática en estado estable se alcanza en cinco a ocho días. El aliskirén es un sustrato de la glucoproteína P (Pgp), lo que explica su baja absorción. Las comidas grasosas disminuyen en gran medida la absorción de este fármaco. La eliminación permanece sin cambios en las heces. Cerca de 25% de la dosis absorbida aparece en la orina sin cambios. El aliskirén es tolerable para la población geriátrica, en pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia renal, y en personas con diabetes de tipo 2.

Usos terapéuticos del aliskirén en la hipertensión. El aliskirén es un antihipertensivo efectivo que produce descensos significativos de la presión arterial dependientes de la dosis (75 a 300 mg). Es tan efectivo como los inhibidores de la ACE (ramiprilo), ARB (losartán, irbesartán, valsartán) e hidroclorotiazida (HCTZ) para disminuir la presión arterial en individuos con hipertensión leve a moderada. También es tan efectivo como el lisinoprilo para reducir la presión arterial en sujetos con hipertensión grave. La semivida prolongada del aliskirén hace posible el mantenimiento de sus efectos antihipertensivos por varios días después de terminar el tratamiento.

Varios estudios indican que el efecto del aliskirén combinado con inhibidores de la ACE, ARB y HCTZ es aditivo para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica respecto del efecto de cualesquiera de estos fármacos solos. El aliskirén inhibe la PRA, pero ésta se eleva con ramiprilo, irbesartán e HCTZ (cuadro 26-1). La administración concurrente de aliskirén y ramiprilo, irbesartán o HCTZ neutraliza el aumento de la PRA hasta el nivel basal. Como la concentración plasmática de renina se relaciona con la síntesis de AngII, la capacidad del aliskirén para neutralizar la renina plasmática en el tratamiento combinado puede contribuir a controlar mejor la presión arterial que la monoterapia. El tratamiento combinado con aliskirén e inhibidores de la ACE o ARB está contraindicado en pacientes diabéticos o con daño renal. Están disponibles las combinaciones en dosis fijas de aliskirén con HCTZ, aliskirén y el antagonista del conducto de Ca^{++} besilato de amlodipina y aliskirén/HCTZ/besilato de amlodipina para el tratamiento antihipertensivo.

El aliskirén es un antihipertensivo efectivo muy tolerable en monoterapia y en regímenes combinados. En tratamiento combinado tiene efectos protectores cardiacos y renales. En teoría, la capacidad de este fármaco para inhibir el aumento de la PRA causado por los inhibidores de la ACE y los ARB produce un bloqueo más completo del RAS y limita la activación del RAS local (tisular) (cuadro 26-1). Continúan los estudios para determinar si el aliskirén tiene ventajas de largo plazo con respecto al daño orgánico en la enfermedad cardiovascular.

El aliskirén se recomienda en pacientes intolerantes a otros antihipertensivos o combinado con otros fármacos para el control adicional de la presión arterial.

Episodios secundarios. El aliskirén es muy tolerable y los efectos secundarios son leves o comparables con los del placebo, sin diferencia por géneros. Los efectos secundarios incluyen síntomas gastrointestinales leves, como diarrea con las dosis altas (600 mg al día), dolor abdominal, dispepsia y reflujo gastroesofágico; cefalea; rinofaringitis; mareo;

Cuadro 26-1

Efectos de los antihipertensivos en los componentes del RAS.

	INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA	INHIBIDORES DE LA ACE	ARB	DIURÉTICOS	ANTAGONISTAS DEL CONDUCTO DE Ca^{2+}	ANTAGONISTAS β
PRC	↑	↑	↑	↑	↔ o ↑	↓
PRA	↓	↑	↑	↑	↔	↓
AngI	↓	↑	↑	↑	↔	↓
AngII	↓	↓	↑	↑	↔	↓
ACE	↔	↓	↔			
Bradicinina	↔	↑	↔			
Receptores AT_1	↔	↔	inhibición			
Receptores AT_2	↔	↔	estimulación			

PRC, concentración de renina plasmática; PRA, actividad de renina plasmática; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina.

fatiga; infección respiratoria superior; dolor de espalda; angioedema, y tos (mucho menos frecuente en comparación con los inhibidores de la ACE). Otros efectos secundarios informados para el aliskirén con un ligero aumento en comparación con el placebo incluyen exantema, hipotensión, hiperpotasemia en diabéticos con tratamiento combinado, aumento del ácido úrico, cálculos renales y gota. Como otros inhibidores del RAS, el aliskirén no se recomienda en el embarazo.

Interacciones farmacológicas. El aliskirén no interactúa con fármacos metabolizados por enzimas CYP. Reduce la absorción de la furosemida en 50%. El irbesartán disminuye la concentración plasmática máxima del aliskirén en 50%. Su concentración plasmática se incrementa con fármacos como el cetoconazol, atorvastatina y ciclosporina, que inhiben a la glucoproteína P.

DESCENSO FARMACOLÓGICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL QUE ALTERA LOS COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El RAS responde a las modificaciones de la presión arterial con cambios compensatorios (figura 26-2). Por tanto, los fármacos que reducen la presión arterial modifican los ciclos de retroalimentación que regulan el RAS y causan cambios en los niveles y actividades de los elementos del sistema. Dichos cambios se resumen en el cuadro 26-1.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 27

Tratamiento de la isquemia del miocardio y de la hipertensión

FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La angina de pecho, el síntoma principal de la cardiopatía isquémica, se produce por episodios transitorios de isquemia miocárdica, resultado del desequilibrio entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno, lo cual puede deberse a un aumento en la demanda miocárdica de oxígeno, al descenso del suministro de oxígeno y a veces a ambos (figura 27-1). La angina típica se experimenta como una molestia retroesternal opresiva y pesada (rara vez descrita como "dolor"), que a menudo se irradia al hombro izquierdo, la cara flexora del brazo izquierdo, la mandíbula o el epigastrio. Sin embargo, una minoría significativa de pacientes percibe la molestia en un sitio distinto o con un carácter diferente. La isquemia miocárdica también puede ser *asintomática*, con evidencia electrocardiográfica, ecocardiográfica o por radionúclidos de isquemia en ausencia de síntomas.

Esta sección describe los principales fármacos usados en el tratamiento de la angina: vasodilatadores nitrogenados, antagonistas del receptor adrenérgico β y antagonistas del conducto de Ca^{2+}. Estos fármacos antianginosos mejoran el balance entre el suministro y la demanda de oxígeno, aumentan el suministro mediante la dilatación de la vasculatura coronaria y/o disminuyen la demanda mediante la reducción del trabajo cardiaco (figura 27-1).

Los fármacos que se utilizan en la angina típica actúan porque disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio reduciendo la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica, el esfuerzo de la pared ventricular o todos ellos. En contraste, el principal objetivo terapéutico en la angina inestable es aumentar el flujo sanguíneo miocárdico; las estrategias incluyen el uso de antiagregantes plaquetarios y *heparina* para reducir la trombosis coronaria, a menudo acompañado de esfuerzos para restaurar el flujo por medios mecánicos, incluidas las intervenciones coronarias percutáneas con endoprótesis coronarias o, con menor frecuencia, con cirugía urgente para revascularización coronaria. El objetivo principal de la terapéutica en la angina variante de Prinzmetal es prevenir vasoespasmo coronario.

NITRATOS ORGÁNICOS

Éstos son profármacos que representan fuentes de óxido nítrico (NO) (cuadro 27-1).

Los nitratos orgánicos son ésteres de poliol del ácido nítrico, en tanto que los nitritos orgánicos son ésteres del ácido nitroso. Los ésteres nitrato (—C—O—NO_2) y los ésteres nitrito (—C—O—NO) se caracterizan por una secuencia de carbono-oxígeno-nitrógeno. Los nitratos orgánicos de masa molecular baja (p. ej., nitroglicerina) son líquidos oleosos, con volatilidad moderada, en tanto que los ésteres nitrato con masa molecular alta (como tetranitrato de eritritilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida) son sólidos. Los nitratos y nitritos orgánicos, en conjunto llamados *nitrovasodilatadores*, deben metabolizarse (reducirse) para producir NO gaseoso, el principio activo de esta clase de compuestos. El gas NO también puede administrarse por inhalación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción. Los nitritos, nitratos orgánicos, compuestos nitrosos y diversas sustancias más que contienen óxido de nitrógeno (incluido el *nitroprusiato*) son fuentes exógenas de NO. El NO activa la guanilato ciclasa y por tanto, aumenta el GMP cíclico, lo que activa la proteína cinasa G (PKG) y puede modular las actividades de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE 2, 3 y 5) de diversos tipos celulares. En el músculo liso, el resultado neto es la activación fosforilativa de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, fosforilación reducida de la cadena ligera de la miosina, descenso en la concentración de Ca^{2+} en el citosol y relajación. Los efectos farmacológicos y bioquímicos de los nitrovasodilatadores parecen idénticos a los del factor relajante derivado del endotelio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*), ahora conocido como NO. Esta vía mediada por el NO causa relajación del músculo liso en la vasculatura, bronquios y tubo digestivo, además de inhibir la agregación plaquetaria. El capítulo 3 describe los detalles de la biosíntesis y acción del NO.

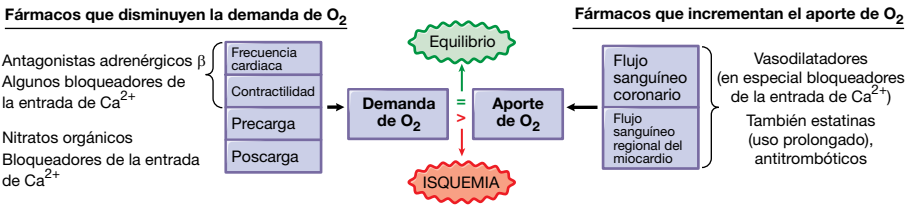


Figura 27-1 *Modificación farmacológica de los principales determinantes del aporte de O_2 al miocardio.* Cuando los requerimientos de O_2 del miocardio exceden al aporte, se presenta un episodio isquémico. Esta figura muestra los principales sitios hemodinámicos de las acciones de fármacos que pueden reducir la demanda de O_2 (*lado izquierdo*) o incrementar el aporte de O_2 (*lado derecho*). Algunas clases de medicamentos tienen múltiples efectos. Las endoprótesis, la angioplastia y revascularización coronaria son intervenciones mecánicas que aumentan el aporte de oxígeno. Tanto la farmacoterapia como el tratamiento mecánico intentan restablecer un equilibrio mecánico entre la demanda y el aporte de oxígeno (O_2).

Efectos cardiovasculares; efectos hemodinámicos. Las concentraciones bajas de nitroglicerina dilatan de manera preferencial las venas más que las arteriolas. Esta dilatación venosa disminuye el retorno venoso, lo que reduce el tamaño de las cámaras ventriculares izquierda y derecha, y las presiones al final de la diástole, aunque casi siempre produce pocos cambios en la resistencia vascular sistémica. Puede reducir un poco la presión arterial sistémica y no cambia la frecuencia cardiaca o puede aumentar muy poco en respuesta a una disminución de la presión arterial. Están ligeramente reducidos la resistencia vascular pulmonar y el gasto cardiaco. Las dosis de nitroglicerina que no alteran la presión arterial sistémica suelen producir dilatación arteriolar en la cara y el cuello, que origina rubor, o dilatación de vasos arteriales meníngeos que causa cefalea.

Dosis más altas de nitratos orgánicos causan mayor estancamiento venoso y, asimismo, pueden disminuir la resistencia arteriolar, reduciendo en consecuencia las presiones arteriales sistólica y diastólica y el gasto cardiaco originando palidez, debilidad, mareo y activación de reflejos simpáticos compensadores. La taquicardia refleja y la vasoconstricción arteriolar periférica tienden a restablecer la resistencia vascular sistémica; ello se superpone en el estancamiento venoso sostenido. Puede aumentar de manera transitoria el flujo sanguíneo coronario por vasodilatación coronaria pero disminuir después si se reducen lo suficiente el gasto cardiaco y la presión arterial. Los pacientes con disfunción autonómica e incapacidad para aumentar la señal simpática no tienen recursos fisiológicos para compensar esta caída de la presión sanguínea. En este contexto clínico, los nitratos pueden reducir de manera significativa la presión sanguínea arterial y la presión de perfusión coronaria, lo que causa hipotensión que pone en riesgo la vida e incluso agrava la angina. El tratamiento apropiado en pacientes con angina ortostática y arterias coronarias normales consiste en corregir la hipotensión ortostática mediante la expansión del volumen (*fludrocortisona* y dieta alta en sodio), a fin de prevenir el estancamiento venoso con vestimentas de apoyo apretadas y ajustando de manera cuidadosa el uso de vasopresores orales. Debido a que los pacientes con disfunción autónoma tienen en ocasiones una coronariopatía concurrente, antes de llevar a cabo el tratamiento es necesario definir la anatomía coronaria.

Efectos en el flujo sanguíneo coronario. La isquemia es un estímulo potente para vasodilatación coronaria y mecanismos autorreguladores ajustan el flujo sanguíneo regional. Cuando existe un estrechamiento ateroesclerótico de las arterias coronarias, la isquemia distal a la lesión estimula vasodilatación; si la estenosis es grave, se requiere gran parte de la capacidad de dilatación a fin de conservar el flujo sanguíneo en reposo y quizá no sea posible una dilatación adicional cuando aumenta la demanda. La estenosis coronaria significativa reduce de manera desproporcionada el

Cuadro 27-1

Nitratos orgánicos.

FÁRMACO	PREPARACIÓN, DOSIS, ADMINISTRACIÓN[a]	
Nitroglicerina (trinitrato de glicerilo)	T: 0.3 a 0.6 mg en caso necesario S: 0.4 mg en aerosol en caso necesario C: 2.5 a 9 mg 2 a 4 veces al día B: 1 mg c/3 a 5 h	O: 2.5 a 5 cm, tópica c/4 a 8 h D: 1 disco (2.5 a 15 mg) durante 12 a 16 h/día IV: 10 a 20 μg/min; ↑ 10 μg/min hasta máximo 400 μg/min
Dinitrato de isosorbida	T: 2.5 a 10 mg c/2 a 3 h T (C): 5 a 10 mg c/2 a 3 h	T (O): 5 a 40 mg c/8 h C: 40 a 80 mg c/12 h
5-mononitrato de isosorbida	T: 10 a 40 mg dos veces al día	C: 60 a 120 mg al día

[a] *B, tableta bucal (transmucosa); C, cápsula o tableta de liberación sostenida; D, disco o parche transdérmico; IV, inyección intravenosa; S, aerosol sublingual; T, tableta sublingual; T (C), tableta masticable; T (O), tableta o cápsula oral.*

flujo sanguíneo a las regiones subendoteliales del corazón, que están sometidas a la mayor compresión extravascular durante la sístole; los nitratos orgánicos tienden a normalizar el flujo sanguíneo en estas regiones. Al parecer, los mecanismos hemodinámicos que originan los efectos en el flujo sanguíneo coronario se deben a la capacidad de los nitratos orgánicos para causar dilatación y prevenir la vasoconstricción de vasos epicárdicos grandes sin deteriorar la autorregulación en los vasos pequeños. Un mecanismo indirecto importante para un incremento preferencial del flujo sanguíneo subendocárdico es la disminución de las presiones intracavitarias sistólicas y diastólicas inducida por la nitroglicerina que se opone al flujo sanguíneo del subendocardio (*véase* más adelante).

Efectos en las necesidades de oxígeno del miocardio. Por sus efectos en la circulación sistémica, los nitratos orgánicos también pueden reducir la demanda de oxígeno del miocardio. Los principales determinantes del consumo miocárdico de oxígeno incluyen tensión de la pared del ventrículo izquierdo, frecuencia cardiaca y contractilidad miocárdica. La tensión de la pared ventricular se modifica por varios factores que pueden considerarse en las categorías de la precarga y la poscarga. La *precarga* se determina por la presión diastólica que distiende el ventrículo (presión ventricular telediastólica). La disminución del volumen telediastólico reduce la tensión en la pared ventricular (según la ley de Laplace, la tensión es proporcional a la presión multiplicada por el radio). El aumento de la capacitancia venosa con nitratos disminuye el retorno venoso al corazón, reduce el volumen ventricular al final de la diástole y en consecuencia disminuye el consumo de oxígeno. Un beneficio adicional de la reducción de la precarga es que incrementa el gradiente de presión para el riego a través de la pared del ventrículo, que favorece el riego subendocárdico. La *poscarga* es la impedancia contra la cual debe expulsar el ventrículo, que (cuando no existe una valvulopatía aórtica) se relaciona con la resistencia periférica. La disminución de la resistencia arteriolar periférica reduce la poscarga y en consecuencia el trabajo del miocardio y el consumo de oxígeno.

Los nitratos orgánicos disminuyen tanto la precarga como la poscarga como resultado de la dilatación de la capacitancia venosa y los vasos arteriolares de resistencia. No alteran de manera directa el estado isótropo o cronotropo del corazón. Debido a que los nitratos reducen los principales determinantes de la demanda de oxígeno, su efecto neto suele ser disminuir el consumo de oxígeno del miocardio. El efecto de los nitrovasodilatadores para inhibir la función plaquetaria puede contribuir a su eficacia antianginosa, este efecto parece modesto.

Mecanismo de alivio de los síntomas de la angina de pecho. La capacidad de los nitratos para dilatar las arterias coronarias epicárdicas, incluso en regiones con estenosis ateroesclerótica, es modesta, y la mayor parte de la evidencia aún favorece un descenso del trabajo miocárdico y por consiguiente, de la demanda miocárdica de oxígeno, como su principal efecto en la angina estable crónica. De manera paradójica, dosis altas de nitratos orgánicos pueden reducir la presión arterial hasta un grado tal que altera el flujo coronario; ocurren asimismo taquicardia refleja y un incremento adrenérgico de la contractilidad. Estos efectos suelen contrarrestar la acción favorable de los fármacos en la demanda de oxígeno del miocardio y agravar la isquemia. Además, la administración sublingual de nitroglicerina puede producir bradicardia e hipotensión, tal vez por activación del reflejo de Bezold-Jarisch.

OTROS EFECTOS. Los nitrovasodilatadores actúan en casi todos los tipos de músculo liso. El músculo liso bronquial se relaja, cualquiera que sea su tono previo. La relajación también es efectiva en los músculos de las vías biliares, incluidos los vesiculares, del conducto colédoco y del esfínter de Oddi. El músculo liso del tubo digestivo, incluido el del esófago, se relaja y la motilidad espontánea disminuye con los nitratos, *in vivo* e *in vitro*. El efecto puede ser transitorio e incompleto *in vivo*, pero a menudo se reduce el "espasmo" anormal. En realidad, muchos episodios de dolor precordial atípico y "angina" se deben a espasmo biliar o esofágico, que también se alivian con nitratos. Asimismo, los nitratos relajan el músculo liso ureteral y uterino, pero estas respuestas tienen relevancia clínica incierta.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO, EXCRECIÓN Y PREPARACIONES

Nitroglicerina. En los seres humanos se encuentran concentraciones máximas de nitroglicerina en el plasma en el transcurso de cuatro minutos de la administración sublingual; el medicamento tiene una $t_{½}$ de uno a tres minutos. El inicio de acción de la nitroglicerina puede ser aun más rápido si se administra como aerosol sublingual y no como tableta sublingual. Los metabolitos del dinitrato de glicerilo, que tienen una potencia vasodilatadora 10 veces menor, parecen tener una semivida de ~ 40 min.

Dinitrato de isosorbida. La principal vía metabólica del dinitrato de isosorbida en los seres humanos es al parecer desnitración enzimática seguida de conjugación glucurónida. La administración sublingual produce concentraciones plasmáticas máximas del medicamento a los seis minutos y la disminución de la concentración es rápida ($t_{½}$ alrededor de 45 min). Los principales metabolitos iniciales, mononitrato de isosorbida-2 y mononitrato de isosorbida-5 tienen semividas más prolongadas (3 a 6 h) y tal vez contribuyen a la eficacia terapéutica del fármaco.

5-mononitrato de isosorbida. Este fármaco se presenta en tabletas. No sufre un metabolismo de primer paso importante y en consecuencia tiene una biodisponibilidad excelente después de su administración oral. El mononitrato tiene una $t_{½}$ mucho más prolongada que el dinitrato de isosorbida y se formuló en una tableta simple y una presentación de liberación sostenida; ambos tienen acciones más prolongadas que las correspondientes a las formas posológicas de dinitrato de isosorbida.

NO inhalado. El gas óxido nítrico administrado por inhalación parece ejercer la mayoría de sus efectos terapéuticos en la vasculatura pulmonar; por vía sistémica interactúa en poco tiempo con los grupos hem de la hemoglobina en la

sangre. El NO inhalado se usa para tratar la hipertensión pulmonar en los recién nacidos hipoxémicos, en los que el NO reduce la morbilidad y la mortalidad.

TOLERANCIA

Los nitratos orgánicos sublinguales deben utilizarse al momento de un ataque de angina o antes del ejercicio o de esfuerzos. Este tratamiento intermitente proporciona efectos cardiovasculares reproducibles. Sin embargo, la exposición repetida frecuente o continua a dosis altas de nitratos orgánicos atenúa de manera notable la magnitud de la mayor parte de sus efectos. El grado de tolerancia está en función de la dosis y frecuencia de uso. La tolerancia se presenta por una capacidad reducida del músculo liso vascular para convertir la nitroglicerina en NO, *tolerancia vascular verdadera*, o por la activación de mecanismos extraños a la pared vascular (*seudotolerancia*). Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la tolerancia al nitrato, e incluyen expansión del volumen, activación neurohumoral, agotamiento celular de grupos sulfhidrilo y generación de radicales libres. La inactivación de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial, una enzima implicada en la biotransformación de la nitroglicerina, se observa en los modelos de tolerancia al nitrato, que puede relacionarse con el estrés oxidativo. Un intermediario reactivo formado durante la generación de NO a partir de nitratos orgánicos puede dañar y desactivar las enzimas de la vía de activación; la tolerancia puede afectar las especies reactivas de oxígeno derivadas del endotelio.

Un método eficaz para restablecer la respuesta consiste en interrumpir el tratamiento durante 8 a 12 h cada día, lo que restablece la eficacia. Suele ser conveniente omitir la dosis nocturna en pacientes con angina de esfuerzo, ajustando los intervalos de administración de preparados orales o bucales o eliminando la nitroglicerina cutánea. Sin embargo, los enfermos cuyo patrón anginoso sugiere su precipitación por el incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (es decir, ocurre asociado con ortopnea o disnea paroxística nocturna) suelen beneficiarse continuando los nitratos por la noche y omitiéndolos en un periodo tranquilo del día. Se ha observado asimismo, tolerancia con el 5-mononitrato de isosorbida; al parecer, un programa de administración excéntrico dos veces al día conserva la eficacia. Algunos pacientes tienen una frecuencia mayor de angina nocturna cuando se emplea un intervalo sin nitratos utilizando parches de nitroglicerina. Estos enfermos tal vez requieran otra clase de medicamentos antianginosos durante este periodo. No siempre se presenta tolerancia y algunos enfermos sólo la desarrollan de manera parcial. El problema de rebote de la angina durante los intervalos sin nitrato implica dificultades especiales en el tratamiento de la angina inestable con nitroglicerina intravenosa. A medida que se presenta la tolerancia, se requieren dosis crecientes a fin de obtener los mismos efectos terapéuticos; a pesar del aumento de la dosis, el medicamento pierde su eficacia.

Existe una forma especial de tolerancia a la nitroglicerina en personas expuestas a la nitroglicerina en la manufactura de explosivos. Si la protección es inadecuada, los trabajadores pueden experimentar cefaleas intensas, mareo y debilidad postural durante los primeros días en el empleo. Luego desarrollan tolerancia, pero la cefalea y otros síntomas pueden reaparecer después de unos cuantos días alejados del trabajo: la "enfermedad del lunes". El efecto más grave de la exposición crónica es una forma de dependencia al nitrato orgánico. Hay reportes de que trabajadores sin enfermedad vascular demostrable tienen un aumento en la incidencia de síndromes coronarios agudos durante los periodos de 24 a 72 h que permanecen alejados del ambiente laboral. Debido al problema potencial de la dependencia de nitrato, parece prudente no suspender de manera súbita los nitratos a un paciente que los ha usado por periodos prolongados.

TOXICIDAD Y RESPUESTAS ADVERSAS. Casi todas las respuestas indeseables al uso terapéutico de los nitratos orgánicos son secundarias a las acciones cardiovasculares. La cefalea es frecuente y puede ser grave. Es común la cefalea y puede ser grave. Suele disminuir en el transcurso de unos cuantos días si se continúa el tratamiento y con frecuencia responde a una disminución de la dosis. Es posible que se presenten episodios transitorios de mareo, debilidad y otras manifestaciones que se relacionan con la hipotensión postural, en particular si el paciente permanece de pie inmóvil, y en ocasiones progresan hasta pérdida del conocimiento. Al parecer, esta reacción se acentúa con el *alcohol* y también puede observarse con dosis muy bajas de nitratos en enfermos con disfunción autónoma. Incluso en el síncope grave por nitratos, las únicas medidas terapéuticas que se requieren son posturas y otras maniobras para facilitar el retorno venoso. A veces, todos los nitratos orgánicos producen exantema.

INTERACCIÓN DE LOS NITRATOS CON INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5. Un problema que se encuentra con frecuencia es disfunción eréctil cuyos factores de riesgo son paralelos a los de la coronariopatía. Por tanto, muchos varones que desean tratamiento para la disfunción eréctil ya reciben (o necesitan, sobre todo si aumentan su actividad física) tratamiento antianginoso. La combinación de sildenafilo y otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) con nitratos orgánicos vasodilatadores pueden causar hipotensión extrema.

Las células del cuerpo cavernoso producen NO durante la excitación sexual como respuesta a la neurotransmisión no adrenérgica, no colinérgica. El NO estimula la síntesis de GMP cíclico, que induce relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y las arterias penianas, ingurgitación del cuerpo cavernoso y erección. La acumulación de GMP

cíclico puede intensificarse por la inhibición de la familia de PDE5 específica para GMP cíclico. El sildenafilo y sus congéneres inhiben la PDE5 y está demostrado que mejoran la erección en pacientes con disfunción eréctil. No es sorprendente que los inhibidores de la PDE5 hayan alcanzado el estado de drogas recreativas de uso difundido. Desde la introducción del sildenafilo, se desarrollaron tres inhibidores de la PDE5 más para el tratamiento de la disfunción eréctil. El tadalafilo, vardenafilo y avanafilo comparten una eficacia terapéutica y perfiles de efectos colaterales similares con el sildenafilo; el tadalafilo tiene un periodo más prolongado para el inicio de la acción y una $t_{½}$ terapéutica más prolongada que los otros inhibidores de la PDE5. El sildenafilo es el mejor caracterizado de estos compuestos, pero los tres inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que toman nitratos orgánicos vasodilatadores, y los inhibidores de la PDE5 deben usarse con cautela en sujetos que toman antagonistas de receptores adrenérgicos α o β (capítulo 12).

Los efectos colaterales del sildenadilo y otros inhibidores de PDE5 son predecibles con base en sus efectos en la PDE5. Es posible observar cefalea, rubor y rinitis, además de dispepsia por la relajación del esfínter esofágico inferior. El sildenafilo y vardenafilo también ejercen una inhibición débil de la PDE6, la enzima participante en la transducción de la señal de los fotorreceptores (capítulos 3 y 64); pueden causar trastornos visuales, en particular cambios en la percepción de los tonos o brillantez de los colores. Además de los trastornos visuales, hay reportes de pérdida súbita de la audición unilateral. El tadalafilo inhibe la PDE11, una isoforma de la PDE con distribución amplia, pero no se conoce la importancia clínica de este efecto. La principal toxicidad de todos estos inhibidores de la PDE5 es hemodinámica. Cuando se administran solos a varones con cardiopatía coronaria grave, tienen efectos modestos en la presión sanguínea, producen un descenso > 10% en las presiones sistólica, diastólica y sistémica media, así como en las presiones arterial pulmonar sistólica y media. Sin embargo, el sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo tienen interacción significativa y potencialmente peligrosa con los nitratos orgánicos, cuya acción terapéutica es mediante el aumento del GMP cíclico en el músculo liso. En presencia de un inhibidor de PDE5, los nitratos pueden provocar aumentos intensos en el cGMP y pueden causar descensos drásticos en la presión sanguínea. La toxicidad de esta clase de fármacos es la base para la advertencia de que los inhibidores de la PDE5 no deben prescribirse a pacientes que reciben cualquier forma de nitratos y obliga a advertir a los pacientes sobre el uso de inhibidores de la PDE5 en las 24 h previas a la administración de nitratos. Se requiere un periodo mayor de 24 h después de la administración de un inhibidor de PDE5 para el uso seguro de nitratos, sobre todo con el tadalafilo, debido a su semivida prolongada. En caso que el paciente experimente hipotensión significativa después de la administración combinada de sildenafilo y un nitrato, deben suministrarse líquidos y agonistas del receptor adrenérgico α como apoyo, en caso necesario. Estas mismas respuestas a la inhibición de la PDE5 también explica la eficacia del sildenafilo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, en la que el uso crónico del fármaco parece aumentar la capacidad para el ejercicio debido al descenso en la resistencia vascular pulmonar. Los inhibidores de la PDE5 también se estudian en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e hipertrofia cardiaca (capítulo 28).

El sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo y avanafilo se metabolizan mediante CYP3A4 y su toxicidad se intensifica en personas que reciben otros sustratos de esta enzima, incluidos antibióticos macrólidos e imidazol, algunas estatinas y antirretrovirales (capítulos específicos y el capítulo 6). Los inhibidores de PDE5 también prolongan la repolarización cardiaca mediante el bloqueo de I_{Kr}. En pacientes con cardiopatía coronaria cuya capacidad para el ejercicio indica que es improbable que la actividad sexual desencadene la angina y que no toman nitratos, puede considerarse el uso de inhibidores de la PDE5. Este tratamiento debe individualizarse y es preciso hacer las advertencias apropiadas sobre el riesgo de toxicidad, si se toman nitratos después para la angina. Durante estos periodos debe usarse un tratamiento antianginoso alternativo sin nitratos, como con antagonistas del receptor adrenérgico β.

USOS TERAPÉUTICOS

ANGINA. Como parte de un programa terapéutico completo con el objetivo principal de prolongar la vida es necesario tratar las condiciones que predisponen a angina. Los padecimientos como hipertensión, anemia, tirotoxicosis, obesidad, insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas y ansiedad aguda pueden precipitar síntomas de angina en muchos pacientes. Es preciso aconsejar a los pacientes que dejen de fumar, pierdan peso y mantengan una dieta baja en grasa y rica en fibra; la hipertensión y la hiperlipidemia deben corregirse; y hay que prescribir ácido acetilsalicílico diario (o clopidogrel, si el ácido acetilsalicílico no es tolerable) (capítulo 30). Es necesario evitar la exposición a simpaticomiméticos (p. ej., los que se incluyen en descongestionantes nasales). El uso de fármacos que modifican la percepción del dolor es un método inadecuado para tratar la angina porque no se alivia la isquemia subyacente del miocardio. El cuadro 27-1 presenta las preparaciones y dosis de los nitritos y los nitratos orgánicos.

Administración sublingual. Debido a su rápida acción, eficacia bien establecida y bajo costo, la nitroglicerina es el fármaco más útil de los nitratos orgánicos cuando se administran por vía sublingual. El efecto comienza en 1 a 2 min, pero son detectables todavía 1 h después de la administración.

Administración oral. Los nitratos orales a menudo se usan como profilaxis contra episodios de angina. Las dosis altas de dinitrato de isosorbida (p. ej., 20 mg o más por vía oral cada 4 h) o las preparaciones de nitroglicerina de liberación sostenida disminuyen la frecuencia de los ataques isquémicos y mejoran la tolerancia al ejercicio. Los efectos

alcanzan su nivel máximo de los 60 a 90 min y duran 3 a 6 h. La administración de mononitrato de isosorbida (dosis inicial usual 20 mg) una o dos veces al día (en este último caso, con dosis administradas con un intervalo de 7 h) es eficaz en el tratamiento de la angina crónica y la administración una vez al día o un esquema posológico excéntrico con dos tomas al día pueden minimizar el desarrollo de tolerancia.

Administración cutánea. El ungüento de nitroglicerina (2%) se aplica en la piel (2.5 a 5 cm); la dosis debe ajustarse para cada paciente. Los efectos son aparentes en 30 a 60 min (aunque la absorción es variable) y dura 4 a 6 h. El ungüento es muy útil para controlar la angina nocturna, que a menudo aparece 3 h después que el paciente se duerme. Para evitar la tolerancia, el tratamiento debe interrumpirse al menos 8 h cada día.

Nitroglicerina transmucosa o bucal. Esta formulación se coloca bajo el labio superior, arriba de los incisivos, donde se adhiere a la encía y se disuelve en forma gradual de manera uniforme. Los efectos hemodinámicos se observan en 2 a 5 min, por lo que es útil en la profilaxis de la angina de corto plazo.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA. En el capítulo 28 se comenta la utilidad de los nitrovasodilatadores para aliviar la congestión pulmonar e incrementar el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca congestiva.

ANGINA DE PECHO INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. Suele utilizarse el término *angina de pecho* inestable para describir una gama amplia de entidades clínicas caracterizadas por un empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas de angina del paciente. El pronóstico variable de la angina inestable indica la variedad amplia de entidades clínicas que incluye el término. Se han dirigido esfuerzos para identificar a los pacientes con angina inestable con base en sus riesgos de resultados finales adversos subsecuentes (infarto del miocardio o muerte). En este contexto es útil el término *síndrome coronario agudo*: un hecho común a la mayor parte de las presentaciones clínicas del síndrome coronario agudo es la alteración de una placa coronaria que conduce a la agregación local de plaquetas y trombosis en la pared arterial con oclusión parcial o total subsecuente del vaso. Existe cierta variabilidad en la patogenia de la angina inestable, con ateroesclerosis gradualmente progresiva que explica algunos casos de angina de esfuerzo de inicio reciente. Con menor frecuencia, el vasoespasmo en arterias coronarias con ateroesclerosis mínima explica algunos casos en los que la angina en reposo no fue precedida de síntomas de angina de esfuerzo. En su mayor parte, los principios fisiopatológicos que fundamentan el tratamiento de la angina de esfuerzo (que se dirigen a disminuir la *demanda* de oxígeno del miocardio) tienen una eficacia limitada en la terapéutica de los síndromes coronarios agudos que se caracterizan por insuficiencia del *aporte* de oxígeno al miocardio (sangre).

OTROS FÁRMACOS; COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS. Los medicamentos que reducen el consumo de oxígeno del miocardio disminuyendo la precarga ventricular (nitratos) o la frecuencia cardiaca y la contractilidad ventricular (antagonistas del receptor adrenérgico β) son eficaces, pero los tratamientos adicionales se dirigen a la placa ateroesclerótica en sí misma y las consecuencias (o la prevención) de su rotura. Estas terapéuticas incluyen combinaciones de:

- Antiagregantes plaquetarios, incluidos ácido acetilsalicílico y tioenopiridinas, como clopidogrel y prasugrel.
- Fármacos antitrombina, como heparina y los trombolíticos antiintegrina que inhiben de manera directa la agregación plaquetaria mediada por glucoproteína (GP)IIb/IIIa, con estrategias mecánicas-farmacológicas que incluyen endoprótesis intracoronarias que se despliegan por vía percutánea.
- Cirugía para revascularización coronaria para pacientes seleccionados.

Aunados a los nitratos y antagonistas del receptor adrenérgico β, los antiagregantes plaquetarios representan la parte fundamental de la terapéutica del síndrome coronario agudo. El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria y mejora la supervivencia. La heparina (no fraccionada o de peso molecular bajo) al parecer también reduce la angina y previene infartos. Estos fármacos y otros relacionados se comentan con mayor amplitud en los capítulos 30 y 34. Como se comenta más adelante, los medicamentos antiintegrina dirigidos a la integrina de plaquetas GPIIb/IIIa (incluyendo abciximab, tirofiban y eptifibatida) son eficaces combinados con heparina. Los nitratos son útiles para reducir el vasoespasmo y disminuir el consumo de oxígeno del miocardio disminuyendo el esfuerzo de la pared ventricular. La administración intravenosa de nitroglicerina permite obtener con rapidez concentraciones altas del medicamento. Debido a que se degrada con rapidez, la dosis puede ajustarse también rápidamente y utilizarse con seguridad la administración intravenosa. Cuando existe vasoespasmo coronario, es probable que sea eficaz la nitroglicerina intravenosa, aunque quizá sea necesario añadir un bloqueador del conducto del Ca^{2+} a fin de lograr un control total.

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. Las maniobras terapéuticas en el infarto del miocardio (MI) se dirigen a disminuir su tamaño; preservar o recuperar tejido viable reduciendo la demanda de oxígeno del miocardio y prevenir el remodelamiento ventricular que podría conducir a insuficiencia cardiaca.

En pacientes que presentan un MI es común administrar nitroglicerina a fin de aliviar el dolor isquémico, pero existen muy pocas pruebas que indiquen que los nitratos mejoran el índice de mortalidad en el infarto del miocardio. Debido a que reducen la precarga ventricular por vasodilatación, los nitratos son eficaces para aliviar la congestión pulmonar. Es necesario evitar una disminución de la precarga ventricular en pacientes con infarto del ventrículo derecho porque en este contexto clínico se requieren presiones de llenado más altas en el hemicardio derecho. Los nitratos están

relativamente contraindicados en pacientes con hipotensión sistémica. Según los lineamientos de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* (AHA/ACC), "no deben utilizarse nitratos si la hipotensión limita la administración de bloqueadores β, que tienen efectos saludables más potentes". Debido a que la causa inmediata del MI es una trombosis intracoronaria, tienen una importancia crítica los tratamientos de reperfusión utilizando, cuando es posible, intervenciones coronarias percutáneas directas (PCI) para el MI agudo, en las que suelen utilizarse prótesis intracoronarias con liberación de medicamentos. Cuando no se practica una PCI urgente, se administran fármacos trombolíticos en el hospital, pero los resultados son mejores con las PCI directas que con la terapéutica trombolítica.

ANGINA VARIANTE (DE PRINZMETAL). De forma normal, las arterias coronarias grandes contribuyen poco a la resistencia coronaria. Sin embargo, en la angina variante, la vasoconstricción coronaria origina una disminución del flujo y dolor isquémico. Mientras que los nitratos solos, de acción prolongada, a veces son eficaces para abolir los episodios de angina variante, casi siempre se requiere tratamiento adicional con bloqueadores del conducto de Ca^{2+}.

ANTAGONISTAS DEL CONDUCTO DE Ca^{2+}

Los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje (conductos tipo L o lentos) median la entrada de Ca^{2+} extracelular (~ 1.25 mM) hacia las células del músculo liso y los miocitos cardiacos, y a las células de los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) (concentración citosólica en la célula en reposo, ~ 100 mM) como respuesta a la despolarización eléctrica. En el músculo liso y los miocitos cardiacos, el Ca^{2+} desencadena la contracción, aunque por mecanismos diferentes. Los antagonistas del conducto del Ca^{2+}, llamados también *bloqueadores de la entrada de* Ca^{2+}, inhiben la función del conducto del calcio. En el músculo liso vascular ello origina relajación, en especial en lechos arteriales. Estos fármacos también pueden tener efectos inotropos y cronotropos negativos en el corazón.

Los antagonistas del conducto de Ca^{2+} usados en la clínica incluyen el compuesto fenilalquilamina verapamilo, la benzotiazepina diltiazem y muchas dihidropiridinas, como nifedipina, amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina y nimodipina. Los aspectos específicos de varios de estos fármacos se muestran en el cuadro 27-2. Aunque estos compuestos a menudo se agrupan juntos como "bloqueadores del conducto de Ca^{2+}", existen diferencias fundamentales entre verapamilo, diltiazem y las dihidropiridinas, sobre todo respecto a las características farmacológicas, interacciones farmacológicas y toxicidad.

Mecanismos de acción. El aumento en la concentración de Ca^{2+} citosólico eleva la concentración en las células musculares cardiacas y lisas vasculares. La entrada de Ca^{2+} extracelular inicia la contracción de los miocitos cardiacos (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}, en la que la mayor parte del Ca^{2+} contráctil proviene del retículo sarcoplásmico) y representa una fuente sustancial del Ca^{2+} contráctil en el músculo liso (en el que la liberación de Ca^{2+} a partir de vesículas de almacenamiento intracelular sensible a IP_3 y la entrada de Ca^{2+} a través de conductos operados por receptor también contribuyen a la contracción, sobre todo en algunos lechos vasculares). Los antagonistas del conducto de Ca^{2+} ejercen sus efectos mediante la unión con la subunidad α_1 de los conductos de Ca^{2+} tipo L y la reducción del flujo de Ca^{2+} a través del conducto. Los efectos vasculares y cardiacos de algunos de los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} se resumen en la siguiente sección y en el cuadro 27-2.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Tejido vascular. Es probable que al menos tres mecanismos distintivos generen la contracción del músculo liso vascular. Primero, los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje se abren como respuesta a la despolarización de la membrana

Cuadro 27-2

Efectos CV[a] comparativos de los bloqueadores del conducto de Ca^{2+}.

CLASE FARMACOLÓGICA Ejemplo	VASODILATACIÓN	↓ CONTRACTILIDAD CARDIACA	↓ AUTOMATISMO (NÓDULO SA)	↓ CONDUCCIÓN (NÓDULO AV)
Fenilalquilamina Verapamilo	4	4	5	5
Benzotiazepina Diltiazem	3	2	5	4
Dihidropiridina[b] Nifedipina	5	1	1	0

[a] *Los efectos relativos se ordenan desde efecto nulo (0) hasta prominente (5). NR, no calificado.*
[b] *Véase el texto respecto a la característica individual de las múltiples dihidropiridinas.*

y el Ca^{2+} extracelular se desplaza en favor de su gradiente electroquímico hacia el interior de la célula. Segundo, las contracciones inducidas por un agonista que ocurren sin despolarización de la membrana se deben a la estimulación de la vía G_q-PLC-IP_3, lo cual produce la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico (capítulo 3). Tercero, los conductos de Ca^{2+} operados por receptor permiten la entrada de Ca^{2+} extracelular como respuesta a la ocupación del receptor.

Los antagonistas del conducto de Ca^{2+} inhiben a los conductos de Ca^{2+} dependientes del voltaje en el músculo liso vascular con concentraciones mucho menores que las requeridas para interferir con la liberación de Ca^{2+} intracelular o para bloquear los conductos de Ca^{2+} operados por el receptor. Todos los bloqueadores de Ca^{2+} relajan el músculo liso arterial, pero tienen un efecto mucho menos pronunciado en la mayoría de los lechos venosos, por lo que no afectan mucho la precarga cardiaca.

Células cardiacas. En los nódulos SA y AV, la despolarización depende en gran parte del paso del Ca^{2+} a través del conducto lento tipo L. El efecto de los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} en la conducción AV y en el ritmo de marcapaso del nódulo sinusal depende de que retrasen la recuperación del conducto lento. Aunque la nifedipina disminuye la corriente lenta de ingreso en una forma dependiente de la dosis, no afecta el ritmo de recuperación de los conductos del Ca^{2+} lento. El bloqueo del conducto por dihidropiridinas también muestra poca dependencia en la frecuencia de la estimulación. En consecuencia, a las dosis que se utilizan en clínica, la nifedipina no afecta la conducción a través del nódulo. En contraste, el verapamilo no sólo reduce la magnitud de la corriente de Ca^{2+} a través del canal lento sino que también disminuye el ritmo de recuperación del conducto. Además, el bloqueo del conducto por verapamilo (y en menor grado el diltiazem) aumenta a medida que se incrementa la frecuencia de estimulación, un fenómeno conocido como *dependencia de la frecuencia* o *dependencia del uso.* Por consiguiente, el verapamilo y el diltiazem deprimen el ritmo de marcapaso del nudo sinusal y retardan la conducción AV. Este último efecto es la base de su uso en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares (capítulo 34). Igual que el verapamilo, el bepridilo inhibe tanto la corriente lenta de entrada de Ca^{2+} como la corriente rápida de entrada de sodio. Tiene un efecto inotropo negativo directo. Sus propiedades electrofisiológicas originan desaceleración de la frecuencia cardiaca, prolongación del periodo refractario efectivo del nódulo AV y, como hecho importante, prolongación del intervalo QTc. Este último efecto, en particular en los casos de hipopotasemia, puede acompañarse de *taquicardia ventricular en entorchado* (*torsade de pointes*), una arritmia ventricular potencialmente mortal (capítulo 29).

En los miocitos cardiacos, el inicio de la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} depende de la entrada de Ca^{2+} a través del conducto tipo L como respuesta a la despolarización. Al reducir esta entrada, los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} pueden tener un efecto inotrópico negativo.

Efectos hemodinámicos. Todos los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} aprobados para uso clínico disminuyen la resistencia vascular coronaria y aumentan el flujo sanguíneo coronario. Las dihidropiridinas son vasodilatadores más potentes que el verapamilo, que es más potente que el diltiazem. Los efectos hemodinámicos de estos fármacos varían según la vía de administración y el grado de disfunción del ventrículo izquierdo. Los fármacos que disminuyen de manera significativa la presión media inducen una respuesta refleja del barorreceptor.

La nifedipina, la dihidropiridina prototipo, dilata de manera selectiva los vasos arteriales de resistencia. La disminución de la presión arterial estimula reflejos simpáticos, que dan por resultado taquicardia e inotropia positiva. La nifedipina tiene efectos inotrópicos negativos *in vitro*, pero relaja el músculo liso vascular en concentraciones mucho menores de las necesarias para tener efectos directos notorios en el corazón. En consecuencia, disminuyen la resistencia arteriolar y la presión arterial, mejoran la contractilidad y la función ventricular segmentaria y aumentan de manera moderada la frecuencia y el gasto cardiacos. Después de la administración oral de nifedipina, la dilatación arterial aumenta el flujo sanguíneo periférico; el tono venoso no se modifica. Las otras dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina y clevidipina) comparten muchos de los efectos cardiovasculares de la nifedipina.

La absorción de la amlodipina es baja, su efecto es prolongado. Produce vasodilatación arterial periférica y coronaria. Con la amlodipina hay menos taquicardia refleja, tal vez porque su $t_{½}$ prolongada (35 a 50 h) produce muy pocos máximos y mínimos en las concentraciones plasmáticas. La felodipina puede tener una especificidad vascular incluso mayor que la nifedipina o la amlodipina. A concentraciones que causan vasodilatación, no hay un efecto inotropo negativo. La nicardipina tiene propiedades antianginosas similares a las de la nifedipina y puede tener selectividad para vasos coronarios. La isradipina también produce la vasodilatación periférica típica que se observa con otras dihidropiridinas, pero debido a su efecto inhibidor en el nódulo SA, no se observa, o muy poco, un aumento de la frecuencia cardiaca. A pesar del efecto cronotropo negativo, al parecer, la isradipina tiene poca acción en el nódulo AV, de tal manera que pueda utilizarse en pacientes con bloqueo AV o combinada con un antagonista del receptor adrenérgico β. En general, debido a su falta de depresión miocárdica y, en mayor o menor grado, ausencia de un efecto cronotropo negativo, las dihidropiridinas son menos eficaces para la monoterapia de la angina estable que el verapamilo, el diltiazem o un antagonista del receptor adrenérgico β. La nisoldipina es > 1 000 veces más potente para prevenir la contracción del músculo liso vascular humano que para evitar la contracción del músculo cardiaco humano *in vitro*, lo que sugiere un grado alto de selectividad vascular. Aunque la nisoldipina tiene una $t_{½}$ de eliminación corta, es eficaz como fármaco antianginoso un preparado de liberación sostenida. La nimodipina es muy

liposoluble y es eficaz para inhibir el vasoespasmo cerebral y se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con defectos neurológicos que se acompañan de esta alteración después de una hemorragia subaracnoidea.

La clevidipina es una dihidropiridina bloqueadora del conducto de Ca^{2+} tipo L, disponible para administración intravenosa, con inicio y terminación muy rápidos de su efecto ($t_{½}$ ~ 2 min). Se metaboliza por efecto de las esterasas sanguíneas, como ocurre con el esmolol. La clevidipina tiene un efecto preferente en el músculo liso arterial, en comparación con las venas cardiacas. Por lo general, la infusión se inicia a un ritmo de 1 a 2 μg/kg/min y se titula hasta obtener el efecto deseado en la presión sanguínea.

El verapamilo es un vasodilatador menos potente que las dihidropiridinas. Igual que estos últimos fármacos,verapamilo tiene poco efecto en los vasos venosos de resistencia a las concentraciones que producen dilatación arteriolar. Con dosis de verapamilo suficientes para producir vasodilatación arterial periférica, hay efectos cronotropos, dromotropos e inotropos negativos más directos que con las dihidropiridinas. El verapamilo intravenoso disminuye la presión arterial por reducción de la resistencia vascular, pero disminuye o suprime la taquicardia refleja por el efecto cronotropo negativo directo del medicamento. Este efecto inotropo negativo intrínseco se supera de manera parcial por una disminución de la poscarga y el incremento reflejo del tono adrenérgico. En consecuencia, en pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva no se deteriora la función ventricular y en realidad puede mejorar, en especial si ésta se limita por isquemia. En contraste, en enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva, el verapamilo intravenoso puede originar una disminución notable de la contractilidad y la función del ventrículo izquierdo. La administración oral de verapamilo reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial, a menudo con mínimos cambios en la frecuencia cardiaca. El alivio de la angina inducida por marcapaso que se observa con el verapamilo se debe principalmente a una disminución de la demanda de oxígeno del miocardio.

La administración intravenosa de diltiazem puede causar al inicio una disminución notable de la resistencia vascular periférica y la presión arterial, que estimula un incremento reflejo de la frecuencia y el gasto cardiacos. A continuación disminuye la frecuencia cardiaca abajo de los valores iniciales por el efecto cronotropo negativo directo del fármaco. La administración oral de diltiazem disminuye tanto la frecuencia cardiaca como la presión arterial media. Si bien el diltiazem y el verapamilo tienen efectos similares en los nódulos SA y AV, el efecto inotropo negativo del diltiazem es más moderado.

Absorción, destino, metabolismo y excreción. Aunque la absorción de estos medicamentos es casi completa después de su administración oral, su biodisponibilidad es reducida, en ocasiones de manera notable, por el metabolismo hepático de primer paso. Los efectos de estos fármacos son obvios en el transcurso de 30 a 60 minutos de una dosis oral, con excepción de los fármacos que se absorben con mayor lentitud y de acción más prolongada amlodipina, isradipina y felodipina. Estos fármacos se unen a las proteínas del plasma (70 a 98%); sus vidas medias de eliminación varían mucho, de 1.3 a 64 h. Durante la administración oral repetida pueden aumentar la biodisponibilidad y la $t_{½}$ por saturación del metabolismo hepático. La biodisponibilidad de algunos de estos fármacos se incrementa con el jugo de toronja, quizá por la inhibición de la enzima CYP3A4. Un metabolito mayor del diltiazem es el desacetildiltiazem, que tiene alrededor de la mitad de la potencia del diltiazem como vasodilatador. La *N*-desmetilación del verapamilo produce el norverapamilo ($t_{½}$ alrededor de 10 h) que es activo desde el punto de vista biológico pero mucho menos potente que el compuesto original. Los metabolitos de las dihidropiridinas son inactivos o con actividad débil. En pacientes con cirrosis pueden aumentar las biodisponibilidades y la vida media de los antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, y es necesario disminuir las dosis en la forma correspondiente. La vida media de estos fármacos también puede ser más prolongada en pacientes de edad mayor. Con excepción del diltiazem y la nifedipina, todos los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} se administran como mezclas racémicas.

Toxicidad y respuestas adversas. El perfil de las reacciones adversas a los antagonistas de los conductos de Ca^{2+} varía entre los fármacos de esta clase. Los pacientes que reciben cápsulas de nifedipina de liberación inmediata experimentan cefalea, rubor, mareo y edema periférico. El mareo y el rubor representan un problema mucho menor con las formulaciones de liberación sostenida y con las dihidropiridinas que tienen semivida prolongada y concentraciones plasmáticas relativamente constantes. El edema periférico puede observarse en algunos pacientes con bloqueadores del conducto de Ca^{2+}; lo más probable es que se deba al aumento en la presión hidrostática en las extremidades inferiores por la dilatación precapilar y la constricción poscapilar refleja. Algunos otros efectos adversos de estos fármacos son resultado de sus efectos en el músculo liso no vascular. Los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} inhiben la contracción del esfínter esofágico inferior, por lo que pueden causar o agravar el reflujo gastroesofágico. El estreñimiento es un efecto colateral de verapamilo, pero es menos frecuente que con otros bloqueadores del conducto de Ca^{2+}. Los efectos adversos infrecuentes incluyen retención urinaria, exantema y aumento de enzimas hepáticas.

Se ha observado agravación de la isquemia miocárdica con nifedipina por la hipotensión excesiva y descenso en la perfusión coronaria; vasodilatación coronaria selectiva en regiones no isquémicas del miocardio en circunstancias en las que los vasos que irrigan regiones isquémicas ya están dilatados al máximo (o sea, secuestro coronario); o por aumento en la demanda de oxígeno por el incremento del tono simpático y taquicardia excesiva. Aunque con el verapamilo se han presentado bradicardia, asistolia transitoria y exacerbaciones de la insuficiencia cardiaca, estas respuestas por lo general ocurrieron después de la administración intravenosa de verapamilo en pacientes con enfermedades del nódulo SA o alteraciones de la conducción nodal AV o en presencia de bloqueo de receptores

adrenérgicos β. Está contraindicado utilizar verapamilo intravenoso con un antagonista de receptores adrenérgicos β intravenoso por la mayor propensión a bloqueo AV, depresión grave de la función ventricular, o ambos. Los pacientes con disfunción ventricular, alteraciones de la conducción nodal SA o AV o presiones arteriales sistólicas < 90 mmHg no deben tratarse con verapamilo ni diltiazem, en particular por vía intravenosa. Algunos antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, como el verapamilo, pueden incrementar la concentración de digoxina en plasma, aunque rara vez se presenta toxicidad por el glucósido cardiaco. Está contraindicado utilizar verapamilo para el tratamiento de la toxicidad por digitálicos, ya que es posible que se exacerben alteraciones de la conducción del nódulo AV.

Interacciones farmacológicas. El verapamilo bloquea el transportador farmacológico glucoproteína P. Este transportador participa en la disposición renal y hepática de la digoxina. Por consiguiente, el verapamilo inhibe la depuración de digoxina y otros fármacos que se eliminan del cuerpo mediante la glucoproteína P (capítulo 5). Cuando se usan con quinidina, los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} pueden causar hipotensión excesiva, sobre todo en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.

USOS TERAPÉUTICOS

ANGINA VARIANTE. La angina variante resulta de un flujo reducido en lugar de un incremento de la demanda de O_2 y los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} tienen una eficacia comprobada para el tratamiento de angina variante. Estos medicamentos pueden atenuar el vasoespasmo inducido por *ergonovina en pacientes con angina variante*, lo que sugiere que la protección en la angina variante se debe a dilatación coronaria en lugar de alteraciones en la hemodinámica periférica.

ANGINA DE ESFUERZO. Los antagonistas del conducto de Ca^{2+} también son efectivos en el tratamiento de la angina de esfuerzo o inducida por ejercicio. Es posible que su utilidad se deba a un incremento del flujo sanguíneo por dilatación arterial coronaria, una disminución de la demanda de O_2 del miocardio (secundaria a una reducción de la presión arterial, la frecuencia cardiaca o la contractilidad) o ambos. Estos medicamentos disminuyen el número de ataques de angina y atenúan la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio.

Los antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, en particular las dihidropiridinas, pueden agravar los síntomas de angina en algunos pacientes cuando se utilizan sin un antagonista del receptor adrenérgico β. Este efecto adverso no es notable con el verapamilo o el diltiazem por su capacidad limitada para inducir vasodilatación periférica intensa y taquicardia refleja. La terapéutica concurrente con nifedipina y el antagonista del receptor adrenérgico β propranolol, o con amlodipina y alguno de los varios antagonistas del receptor adrenérgico β, ha resultado más eficaz que con alguno de los fármacos administrado aislado en la angina de esfuerzo, tal vez porque el antagonista del receptor adrenérgico β suprime la taquicardia refleja. Esta farmacoterapia concurrente es en particular atractiva porque a diferencia del verapamilo y el diltiazem, las dihidropiridinas no retardan la conducción AV y no aumentarán los efectos cromotropos negativos que acompañan al bloqueo de receptores adrenérgicos β. Aunque la administración concurrente de verapamilo o diltiazem con un antagonista del receptor adrenérgico β también puede reducir la angina, la posibilidad de bloqueo, bradicardia grave y disminución de la función ventricular izquierda requiere utilizar con juicio estas combinaciones, en especial si está alterada la función del ventrículo izquierdo antes del tratamiento. La amlodipina produce menos taquicardia refleja que la nifedipina, tal vez por un perfil de concentración plasmática más plano. La isradipina, que equivale casi a la nifedipina para mejorar la tolerancia al ejercicio, también aumenta menos la frecuencia cardiaca, tal vez por su inicio de acción más lento.

Angina inestable. El tratamiento médico para la angina inestable incluye administración de ácido acetilsalicílico, que reduce la mortalidad, nitratos, bloqueadores del receptor adrenérgico β y heparina. Debido a que en algunos pacientes con angina inestable ocurre vasoespasmo, los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} ofrecen un método adicional para este trastorno.

Infarto del miocardio. No se ha comprobado que los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} tengan algún beneficio en el tratamiento temprano o la prevención secundaria del MI agudo. El diltiazem y el verapamilo pueden reducir la incidencia de un nuevo infarto en pacientes con un primer infarto que no son candidatos para un antagonista al receptor adrenérgico β, pero estos agentes son aún los medicamentos de primera elección.

Otros usos. Los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} también se utilizan como antiarrítmicos para el tratamiento de la hipertensión y la terapéutica de la insuficiencia cardiaca. Se demostró que el verapamilo mejora la obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y los síntomas en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica; también se ha utilizado en la profilaxia de cefaleas migrañosas. Si bien muchos estudios sugieren que las dihidropiridinas suprimen la progresión de la ateroesclerosis leve, no se ha comprobado que ello modifique la mortalidad o disminuya la incidencia de fenómenos isquémicos. La nimodipina se aprobó para pacientes con déficit neurológicos secundarios a vasoespasmo cerebral después de la rotura de un aneurisma intracraneal congénito. Al parecer, nifedipina, diltiazem, amlodipina y felodipina proporcionan alivio sintomático en la enfermedad de Raynaud. Los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} relajan el miometrio *in vitro* y pueden suspender con efectividad las contracciones uterinas en el trabajo de parto prematuro (capítulo 66).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β son eficaces para reducir la gravedad y frecuencia de ataques de angina de esfuerzo y mejorar la supervivencia en pacientes después de un infarto del miocardio (MI). En contraste, estos fármacos no son útiles para la angina por espasmo vascular y si se utilizan aislados, pueden agravar el problema. Se demostró que el *timolol*, metoprolol, *atenolol* y propranolol tienen efectos cardioprotectores. La efectividad de los antagonistas de receptores adrenérgicos β en el tratamiento de la angina de esfuerzo se atribuye a una disminución del consumo de O_2 por el miocardio en reposo y durante esfuerzos, aunque también hay cierta tendencia a un incremento del flujo hacia regiones isquémicas. La disminución del consumo de O_2 del miocardio se debe a un efecto cronotropo negativo (en particular durante el ejercicio), un efecto inotropo negativo y una disminución de la presión arterial (en particular la presión sistólica) durante el ejercicio.

No todas las acciones de los antagonistas de receptores adrenérgicos β son favorables en todos los pacientes. Las disminuciones de la frecuencia cardiaca y la contractilidad incrementan el periodo sistólico de expulsión y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; estas alteraciones tienden a incrementar el consumo de oxígeno. Sin embargo, el efecto neto del bloqueo de receptores β suele ser una disminución del consumo de O_2 del miocardio, en particular durante el ejercicio. En pacientes con reserva cardiaca limitada que dependen de manera crítica de la estimulación adrenérgica, el bloqueo de receptores adrenérgicos β puede disminuir la función del ventrículo izquierdo. A pesar de ello, se demostró que varios antagonistas de receptores β disminuyen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (capítulos 12 y 28). En Estados Unidos se aprobaron para uso clínico varios antagonistas de receptores adrenérgicos β (capítulo 12).

USOS TERAPÉUTICOS

ANGINA INESTABLE. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β son eficaces para disminuir la recurrencia de episodios de isquemia y el riesgo de progresión a MI agudo. Los estudios clínicos no han tenido la potencia suficiente para demostrar efectos favorables de los antagonistas de receptores β en la mortalidad. Si la fisiopatología subyacente es un vasoespasmo coronario, los nitratos y los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} suelen ser eficaces y deben utilizarse con cautela antagonistas de receptores β. En algunos pacientes hay una combinación de enfermedad fija grave y vasoespasmo superpuesto; si se proporcionaron tratamiento antiplaquetario y vasodilatación adecuados con otros medicamentos y continúa la angina, suele ser útil añadir un antagonista de receptores adrenérgicos β.

INFARTO DEL MIOCARDIO. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β que carecen de actividad simpaticomimética intrínseca mejoran la mortalidad en el infarto del miocardio. Deben administrarse pronto y continuarse de manera indefinida en pacientes que los toleran.

COMPARACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTIANGINOSAS

En la valoración de estudios clínicos en los que se compararon diferentes formas de tratamiento antianginoso, debe observarse con cuidado la población de pacientes estudiada y la fisiopatología y etapa de la enfermedad. En estos estudios puede observarse un importante efecto placebo. La eficacia del tratamiento antianginoso dependerá de la gravedad de la angina, la presencia de vasoespasmo coronario y la demanda de O_2 del miocardio. Como óptimo, debe ajustarse la dosis de cada medicamento hasta el beneficio máximo.

Fuerzas de trabajo de la ACC y la AHA publicaron lineamientos útiles en la selección de la terapéutica inicial apropiada en pacientes con angina de pecho estable crónica. Los enfermos con coronariopatía deben tratarse con ácido acetilsalicílico y un antagonista de receptores β (en particular si hay un antecedente de IM). Los lineamientos también señalan que datos sólidos apoyan el uso de inhibidores de la ACE en pacientes con coronariopatía que también presentan disfunción ventricular izquierda, diabetes, o ambos. Está indicado, asimismo, tratar la hipercolesterolemia. También pueden utilizarse nitratos, para los síntomas de angina y antagonistas del calcio. En el cuadro 27-3 se resumen los problemas que la fuerza de trabajo de la ACC/AHA consideraron importantes en la elección entre antagonistas de receptores adrenérgicos β y antagonistas de los conductos del Ca^{2+} en pacientes con angina y otros trastornos médicos. Se compararon entre sí estos dos grupos de medicamentos y se demostró que los antagonistas de receptores adrenérgicos β se acompañaron de menos episodios de angina por semana y un índice más bajo de supresión del medicamento por fenómenos adversos. Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo hasta la isquemia durante el ejercicio ni en la frecuencia de fenómenos adversos cuando se compararon otros antagonistas de los conductos del Ca^{2+} aparte de la nifedipina con antagonistas de receptores adrenérgicos β. No se observaron diferencias importantes en el resultado final entre los estudios que compararon nitratos de acción prolongada y bloqueadora de los conductos del Ca^{2+} y los que compararon nitratos de acción prolongada con antagonistas de receptores β.

TRATAMIENTO COMBINADO Y NUEVOS FÁRMACOS ANTIANGINOSOS. Tomando en cuenta que las diferentes categorías de fármacos antianginosos tienen distintos mecanismos de acción, se sugirió que sus combi-

naciones permitirían utilizar dosis más bajas, incrementar la efectividad y reducir la incidencia de efectos secundarios. A pesar de las ventajas predichas, con la terapéutica combinada rara vez se obtiene esta posibilidad y puede acompañarse de efectos secundarios importantes. El nuevo fármaco antianginoso ranolazina ejerce sus efectos terapéuticos mediante mecanismos diferentes y aún no comprendidos del todo que distinguen a este nuevo fármaco de las clases "típicas" de antianginosos (nitratos orgánicos, bloqueadores adrenérgicos β y bloqueadores del conducto de Ca^{2+}). La ranolazina puede ser más eficaz si se combina con otros antianginosos, y sus efectos en las arritmias cardiacas y el metabolismo de la glucosa podrían identificar indicaciones para este compuesto independientes a su papel en la angina. El cuadro 27-3 muestra algunas de las indicaciones importantes y contraindicaciones para el uso de antianginosos en el contexto de otras enfermedades.

Cuadro 27-3

Farmacoterapia recomendada para angina en pacientes con otros trastornos médicos.

TRASTORNO	TRATAMIENTO RECOMENDADO (Y ALTERNATIVOS) PARA LA ANGINA	EVITAR ESTOS MEDICAMENTOS
Trastornos médicos		
Hipertensión sistémica	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (antagonistas de los conductos del Ca^{2+})	
Migraña o cefaleas vasculares	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (antagonistas de los conductos del Ca^{2+})	
Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica con broncoespasmo	Verapamilo o diltiazem	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Hipertiroidismo	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Síndrome de Raynaud	Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} de acción prolongada y liberación lenta	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Diabetes mellitus dependiente de insulina	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (en particular con MI previo) o antagonistas de los conductos del Ca^{2+} de acción prolongada y liberación lenta	
Diabetes mellitus no dependiente de insulina	Antagonistas de receptores adrenérgicos β de acción prolongada, antagonistas de los conductos del Ca^{2+} de liberación lenta	
Depresión	Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} de acción prolongada y liberación lenta	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Vasculopatía periférica leve	Antagonistas de receptores adrenérgicos β o antagonistas de los conductos del Ca^{2+}	
Vasculopatía periférica grave con isquemia en reposo	Antagonistas de los conductos del Ca^{2+}	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Arritmias cardiacas y anormalidades de la conducción		
Bradicardia sinusal	Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} dihidropiridínicos	Antagonistas de receptores adrenérgicos β, diltiazem, verapamilo
Taquicardia sinusal (no debida a insuficiencia cardiaca)	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Taquicardia supraventricular	Verapamilo, diltiazem o antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Bloqueo auriculoventricular	Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} dihidropiridínicos	Antagonistas de receptores adrenérgicos β, verapamilo, diltiazem

(*continúa*)

Cuadro 27-3

Farmacoterapia recomendada para angina en pacientes con otros trastornos médicos (*continuación*).

TRASTORNO	TRATAMIENTO RECOMENDADO (Y ALTERNATIVOS) PARA LA ANGINA	EVITAR ESTOS MEDICAMENTOS
Fibrilación auricular rápida (con digitálicos)	Verapamilo, diltiazem o antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Arritmias ventriculares	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Disfunción del ventrículo izquierdo		
Insuficiencia cardiaca congestiva		
Leve (LVEF ≥ 40%)	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Moderada a grave (LVEF < 40%)	Amlodipina o felodipina (nitratos)	
Cardiopatía valvular izquierda		
Estenosis aórtica leve	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Insuficiencia aórtica	Dihidropiridinas de acción prolongada y liberación lenta	
Insuficiencia mitral	Dihidropiridinas de acción prolongada y liberación lenta	
Estenosis mitral	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Cardiomiopatía hipertrófica	Antagonistas de receptores adrenérgicos β, antagonistas de los conductos de Ca^{2+} no dihidropiridínicos	Nitratos, antagonistas de los conductos del Ca^{2+} dihidropiridínicos

MI, infarto del miocardio; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. (Gibbons R.J., et al. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol, 1999;33:2092-197. Copyright © 1999 by the American College of Cardiology Foundation.)

Nitratos y antagonistas de receptores adrenérgicos β. El uso concurrente de nitratos orgánicos y antagonistas de receptores β puede ser muy eficaz en el tratamiento de la angina de esfuerzo típica. La eficacia aditiva resulta del bloqueo por un fármaco del efecto reflejo originado por el otro. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β pueden bloquear la taquicardia refleja mediada por barorreceptores y los efectos inotropos positivos que acompañan en ocasiones a los nitratos, en tanto que estos últimos, incrementando la capacitancia venosa, pueden atenuar el aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo relacionado con el bloqueo de receptores adrenérgicos β. La administración concurrente de nitratos también puede aliviar el aumento de la resistencia vascular coronaria que acompaña al bloqueo de receptores adrenérgicos β.

Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} y antagonistas de receptores adrenérgicos β. Debido a que se comprobó una disminución en la mortalidad con el uso de antagonistas de receptores adrenérgicos β en pacientes con cardiopatía, esta clase de medicamentos representa la primera línea de tratamiento. Sin embargo, cuando la angina no se controla de manera adecuada con un antagonista del receptor adrenérgico β aunado a nitratos, se logra una mejoría adicional añadiendo un bloqueador de los conductos del Ca^{2+}, en especial si hay un componente de vasoespasmo coronario. Las diferencias entre las clases químicas de los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} pueden originar interacciones farmacológicas adversas o saludables importantes con antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Cuando el paciente ya se trata con dosis máximas de verapamilo y diltiazem, es difícil demostrar algún beneficio adicional con el bloqueo de receptores adrenérgicos β y pueden presentarse bradicardia excesiva, o bloqueo o insuficiencia cardiacos. Sin embargo, en pacientes tratados con una dihidropiridina o nitratos, la taquicardia refleja importante suele limitar la efectividad de estos medicamentos. Una adición útil puede ser un antagonista de receptores adrenérgicos β que origina una frecuencia cardiaca y presión arterial más bajas con el ejercicio.

Las contraindicaciones relativas para el uso de los antagonistas del receptor β en el tratamiento de la angina (broncoespasmo, síndrome de Raynaud o angina de Prinzmetal) pueden desviar la elección del tratamiento inicial con un bloqueador del conducto de Ca^{2+}. Las fluctuaciones en el tono coronario son determinantes importantes de la angina variante. Es probable que los episodios de incremento del tono, como los precipitados por el frío y emociones, superpuestos en la enfermedad fija, intervengan en el umbral anginoso variable que se observa en algunos pacientes con angina crónica estable de otra manera. También puede ser importante el incremento del tono coronario en los episodios de angina que ocurren poco después de un MI y de la angioplastia coronaria y tal vez sea la explicación de los

pacientes con angina inestable que responden a las dihidropiridinas. Las arterias ateroescleróticas tienen respuestas vasomotoras anormales a varios estímulos que incluyen ejercicio, otras formas de activación simpática y agonistas colinérgicos; en estos vasos, los segmentos estenóticos pueden de hecho estenosarse más gravemente durante el ejercicio. Ello implica que en la ateroesclerosis se pierde el incremento del flujo coronario normal inducido por el ejercicio**.** Se observan respuestas vasculares contráctiles exageradas similares en la hiperlipidemia, incluso antes que se presenten pruebas anatómicas del desarrollo de ateroesclerosis. Por esta razón, en la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica los vasodilatadores coronarios (nitratos, antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, o ambos) son una parte importante del programa terapéutico.

Antagonistas de los conductos del Ca^{2+} y nitratos. En la angina por esfuerzo o vasoespástica grave, la combinación de un nitrato y un bloqueador de los conductos del Ca^{2+} suele proporcionar un alivio adicional al que se obtiene con cualesquiera de los medicamentos solos. Debido a que los nitratos reducen la precarga, en tanto que los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} disminuyen la poscarga, el efecto neto en la disminución de la demanda de oxígeno debe ser aditivo. Sin embargo, pueden ocurrir vasodilatación e hipotensión excesivas. Se ha aconsejado la administración concurrente de un nitrato y nifedipina en particular en pacientes con angina de esfuerzo e insuficiencia cardiaca, síndrome del seno enfermo o alteraciones de la conducción nodal AV, pero es posible que se observe taquicardia excesiva.

Antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, antagonistas de receptores β y nitratos. En pacientes con angina de esfuerzo que no se controla con la administración de dos tipos de medicamentos antianginosos, el uso de los tres fármacos puede proporcionar alguna mejoría, aunque aumenta de manera importante la incidencia de efectos secundarios. Las dihidropiridinas y los nitratos dilatan arterias coronarias epicárdicas; las dihidropiridinas disminuyen la poscarga; los nitratos reducen la precarga, y los antagonistas de receptores β disminuyen la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica. La combinación de verapamilo o diltiazem con un antagonista de receptores β aumenta de manera considerable el riesgo de efectos secundarios relacionados con el sistema de conducción y disfunción ventricular izquierda y debe llevarse a cabo con precaución extrema.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, ANTIINTEGRINAS Y ANTITROMBÓTICOS

El ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de MI y muerte en pacientes con angina inestable. Además, al parecer, dosis bajas de este fármaco disminuyen la incidencia de MI en pacientes con angina estable crónica; en dosis de 160 a 325 mg al inicio del tratamiento de MI, disminuye la mortalidad en enfermos que presentan angina inestable. La adición de clopidogrel al tratamiento con ácido acetilsalicílico reduce la mortalidad en pacientes con síndromes coronarios agudos; se aprobó una tienopiridina relacionada, el prasugrel, para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. La heparina, en su forma no fraccionada o como heparina de peso molecular bajo, también reduce los síntomas y previene infartos en la angina inestable. Los inhibidores de la trombina, como *hirudina* o *bivalirudina* inhiben en forma directa incluso la trombina unida al coágulo, no se afectan por inhibidores circulantes y actúan de manera independiente de la antitrombina III. Por otra parte, los fármacos trombolíticos no son favorables en la angina inestable. Los inhibidores intravenosos del receptor de las plaquetas GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban y eptifibatida) son eficaces para prevenir las complicaciones de las PCI y en el tratamiento de pacientes que presentan síndromes coronarios agudos.

TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN Y LA VASCULOPATÍA PERIFÉRICA

La mayoría de los pacientes con vasculopatía periférica también tiene coronariopatía y se superponen los métodos terapéuticos de los padecimientos arteriales periféricos y coronarios. La mortalidad en enfermos con vasculopatía periférica suele deberse a la enfermedad cardiovascular y el tratamiento de la coronariopatía es aún el centro de la terapéutica. Muchos pacientes con arteriopatía periférica avanzada están más limitados por las consecuencias de la isquemia periférica que por la miocárdica. En la circulación cerebral, la arteriopatía puede manifestarse por apoplejía o ataques pasajeros de isquemia. Los síntomas dolorosos de la arteriopatía periférica en las extremidades inferiores (claudicación) son provocados de manera característica por esfuerzos, con incrementos de la demanda de O_2 del músculo esquelético que exceden al flujo sanguíneo deteriorado por estenosis proximales. Cuando se limita de manera crítica el flujo a las extremidades, las úlceras periféricas y el dolor en reposo por isquemia tisular suelen ser debilitantes.

Casi todos los tratamientos que son eficaces en la terapéutica de coronariopatías también tienen un efecto saludable en la progresión de la arteriopatía periférica. Se comprobaron disminuciones de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes con arteriopatía periférica con el tratamiento antiplaquetario mediante ácido acetilsalicílico como clopidogrel y ticlopidina, inhibidores de la ACE y la terapéutica de la hiperlipidemia. Como hecho interesante, al parecer ni el tratamiento intensivo de la diabetes mellitus ni la terapéutica antihipertensora alteran la progresión de los síntomas de claudicación. Otros factores de riesgo y modificaciones del estilo de vida aún son aspectos fundamen-

tales de la terapéutica de pacientes con claudicación: el ejercicio físico, la rehabilitación y la supresión del tabaquismo tienen una eficacia comprobada.

Los fármacos usados de manera específica para el tratamiento de la claudicación de las extremidades inferiores incluyen pentoxifilina y cilostazol. La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que se ha denominado un *modificador reológico* porque sus efectos incrementan la deformación de los glóbulos rojos. Al parecer, las acciones de la pentoxifilina en la claudicación de las extremidades inferiores son moderadas. El cilostazol es un inhibidor de PDE3 y promueve la acumulación de AMP cíclico intracelular en muchas células incluyendo las plaquetas sanguíneas. Los aumentos del AMP cíclico mediados por el cilostazol inhiben la agregación plaquetaria y promueven vasodilatación. El fármaco se metaboliza por CYP3A4 y tiene interacciones importantes con otros medicamentos que se metabolizan por esta vía (capítulo 6). El cilostazol mejora los síntomas de claudicación pero no tiene efectos en la mortalidad cardiovascular. Como inhibidor de PDE3, el cilostazol está en la misma clase farmacológica que la milrinona, que se había usado por vía oral como inotrópico en la insuficiencia cardiaca. El tratamiento con milrinona se relaciona con un incremento en la muerte súbita cardiaca y la forma oral del fármaco se retiró del mercado. Esto generó preocupaciones por varios otros inhibidores de la PDE3 (inamrinona, flosequinán). Por tanto, en la etiqueta del cilostazol se incluyó una contraindicación para pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque no está claro si es el cilostazol mismo el que eleva la mortalidad en tales pacientes. Se ha publicado que el cilostazol aumenta la taquicardia ventricular no sostenida; el efecto secundario más común es cefalea. También pueden ser eficaces para la claudicación otros tratamientos, que incluyen *naftidrofurilo*, *proprionil levocarnitina* y *prostaglandinas*.

TRATAMIENTO MECÁNICO-FARMACOLÓGICO: PRÓTESIS ENDOVASCULARES CON LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Las prótesis intracoronarias pueden mejorar la angina y disminuir los acontecimientos adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos. Sin embargo, su eficacia a largo plazo se limita por la recaída subaguda de la estenosis luminal dentro de la prótesis, que ocurre en una minoría importante de los pacientes. Las vías que conducen a la "nueva estenosis en la prótesis" son complejas, pero un hallazgo anatomopatológico común es la proliferación de músculo liso dentro de la luz de la arteria que contiene la prótesis.

Hoy en día se usan dos fármacos en las endoprótesis vasculares como tratamiento antiproliferativo localizado: paclitaxel y sirolimus. El paclitaxel es un diterpeno tricíclico que inhibe la proliferación celular mediante la unión y estabilización de los microtúbulos polimerizados. El sirolimus es un macrólido hidrófobo que se une con la inmunofilina citosólica FKBP12; el complejo FKB12-sirolimus inhibe el objetivo cinasa de rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian kinase target of rapamicin*), lo que inhibe el avance del ciclo celular (capítulo 62). El daño de la capa celular del endotelio vascular inducido por la prótesis puede originar trombosis; de manera característica, los pacientes se tratan con antiagregantes plaquetarios, incluyendo clopidogrel (hasta por seis meses) y ácido acetilsalicílico (por tiempo indefinido), en ocasiones aunados a inhibidores de GPIIb/IIIa administrados por vía intravenosa. La inhibición de la proliferación celular por paclitaxel y sirolimus no sólo afecta la proliferación de células de músculo liso vascular sino que también atenúa la formación de una capa endotelial intacta dentro de la arteria con prótesis. En consecuencia, la terapéutica antiplaquetaria se continúa durante varios meses después de la colocación intracoronaria de prótesis con liberación de medicamento. El índice de nueva estenosis con estas prótesis se redujo notablemente comparado con las prótesis "metálicas sin recubrimiento". La trombosis de la endoprótesis puede ocurrir incluso muchos meses después de su colocación, a veces tiene relación temporal con la suspensión del tratamiento antiplaquetario.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común; su prevalencia aumenta con la edad y origina alteraciones anatomopatológicas en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo. La presión arterial alta es la causa principal de apoplejía, un factor de riesgo principal de coronariopatía y sus complicaciones y contribuye de manera importante a las insuficiencias cardiaca y renal y el aneurisma disecante de la aorta.

La hipertensión se define de manera convencional como el aumento sostenido de la presión sanguínea ≥ 140/90 mmHg, un criterio que caracteriza a un grupo de pacientes cuyo riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión es lo bastante alto para ameritar atención médica. En realidad, el riesgo de enfermedad cardiovascular letal y no letal en adultos es menor con presiones sanguíneas sistólicas < 120 mmHg y diastólicas < 80 mmHg; estos riesgos aumentan de manera progresiva con las presiones sanguíneas sistólica y diastólica más altas (cuadro 27-4). La hipertensión sistólica aislada (a veces definida como presión sanguínea [BP, *blood pressure*] sistólica > 140-160 mmHg y BP diastólica < 90 mmHg) se presenta sobre todo en personas mayores de 60 años de edad. Con presiones sanguíneas muy altas (sistólica ≥ 210 mmHg y/o diastólica ≥ 120 mmHg), un subgrupo de pacientes desarrolla arteriopatía fulminante, caracterizada por lesión endotelial y proliferación celular intensa de la íntima, lo

Cuadro 27-4

Criterios para hipertensión en adultos.

	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	
CLASIFICACIÓN	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Normal	< 120	y < 80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
Hipertensión, etapa 1	140-159	o 90-99
Hipertensión, etapa 2	≥ 160	o ≥ 100

que engrosa la íntima y al final ocluye las arteriolas. Esto se relaciona con enfermedad oclusiva microvascular de progresión rápida en los riñones (con insuficiencia renal), cerebro (encefalopatía hipertensiva), insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar. Por lo general, estos pacientes requieren tratamiento intrahospitalario urgente para reducir pronto la presión sanguínea. El tratamiento farmacológico de pacientes con hipertensión disminuye la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSOR. Un componente importante de la terapéutica de todos los pacientes con hipertensión es el tratamiento no farmacológico. En algunos hipertensos en etapa 1 es posible controlar de manera adecuada la presión arterial mediante una combinación de pérdida de peso (en individuos con sobrepeso), restricción del consumo de sodio, aumento de ejercicios aeróbicos e ingestión moderada de alcohol. Esos cambios en el estilo de vida también pueden facilitar el control farmacológico de la presión arterial.

Los medicamentos antihipertensores pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción (cuadro 27-5). Los fármacos reducen la presión sanguínea mediante acciones en la resistencia periférica y el gasto cardiaco (recuérdese que la presión arterial es producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica). Los fármacos pueden disminuir el gasto cardiaco mediante la inhibición de la contractilidad

Cuadro 27-5

Clasificación de antihipertensores por su sitio o principales mecanismos de acción.

Diuréticos (capítulo 25)

1. Tiazidas y fármacos relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona).
2. Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico).
3. Diuréticos ahorradores K^+ (amilorida, triamtereno, espironolactona).

Simpaticolíticos (capítulo 12)

1. Antagonistas adrenérgicos β (metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol).
2. Antagonistas adrenérgicos α (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina).
3. Antagonistas adrenérgicos mixtos α-β (labetalol, carvedilol).
4. Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina).
5. Bloqueadores neuronales adrenérgicos (guanadrel, reserpina).

Antagonistas de conductos del Ca^{2+} (verapamilo, diltiazem, nisoldipina, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipina, clevidipina, nifedipina[a]).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (capítulo 26; captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramiprilo, benazeprilo, fosinoprilo, moexiprilo, perindoprilo, trandolaprilo).

Antagonistas del receptor de angiotensina II (capítulo 26; losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, temilsartán, eprosartán, olmesartán).

Inhibidor directo de la renina (capítulo 26, aliskirén)

Vasodilatadores

1. Arteriales (hidralazina, minoxidilo, diazoxida, fenoldopam).
2. Arteriales y venosos (nitroprusiato).

[a] *La nifedipina de liberación prolongada ha sido aprobado para la hipertensión.*

miocárdica o el descenso en la presión de llenado ventricular. La reducción en la presión de llenado ventricular puede lograrse mediante acciones en el tono venoso o en el volumen sanguíneo a través de efectos renales. Los fármacos pueden reducir la resistencia periférica mediante la acción en el músculo liso para relajar los vasos de resistencia o por interferencia con la actividad de los sistemas que constriñen los vasos de resistencia. En pacientes con hipertensión sistólica aislada, las hemodinámicas complejas en un sistema arterial rígido contribuyen al incremento de la presión arterial; los efectos de los fármacos pueden mediarse por cambios en la resistencia periférica, pero también a través de acciones en la rigidez de arterias grandes.

El uso simultáneo de fármacos de diferentes clases es una estrategia eficaz para lograr el control efectivo de la presión arterial en tanto se reducen al mínimo los efectos adversos relacionados con la dosis. Las consecuencias hemodinámicas del tratamiento antihipertensivo de largo plazo son justificación para el tratamiento con múltiples fármacos (cuadro 27-6).

DIURÉTICOS

Los diuréticos (capítulo 25) tienen efectos antihipertensores cuando se utilizan solos y mejoran la eficacia virtualmente de todos los otros medicamentos antihipertensores.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que los diuréticos reducen la presión arterial. Los fármacos reducen el volumen extracelular porque inhiben el cotransportador de NaCl (NCC) en el túbulo contorneado distal, lo que intensifica la excreción de Na^+ en la orina y reduce el gasto cardiaco. Sin embargo, el efecto hipotensor se conserva durante el tratamiento prolongado por el descenso de la resistencia vascular; el gasto cardiaco regresa a los valores previos al tratamiento y el volumen extracelular casi se normaliza por las respuestas compensatorias, como la activación del sistema renina-angiotensina (RAS, *renin-angiotensin sistem*). La *hidroclorotiazida* puede abrir los conductos de K^+ activados por Ca^{2+}, lo que causa hiperpolarización de las células musculares lisas vasculares, que a su vez cierra los conductos de Ca^{2+} tipo L y reduce la probabilidad de que se abran, lo que disminuye la entrada de Ca^{2+} y aminora la vasoconstricción.

Cuadro 27-6

Efectos hemodinámicos de la administración prolongada de antihipertensores.

	FRECUENCIA CARDIACA	GASTO CARDIACO	RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL	VOLUMEN PLASMÁTICO	ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
Diuréticos	↔	↔	↓	–↓	↑
Simpaticolíticos					
Acción central	–↓	–↓	↓	–↑	–↓
Bloqueadores de neuronas adrenérgicas	–↓	↓	↓	↑	–↑
Antagonistas del receptor α	–↑	–↑	↓	–↑	↔
Antagonistas del receptor β					
No IIA	↓	↓	–↓	–↑	↓
IIA	↔	↔	↓	–↑	–↓
Vasodilatadores arteriales	↑	↑	↓	↑	↑
Antagonistas de los conductos del Ca^{2+}	↓ o ↑	↓ o ↓	↓	–↑	–↑
Inhibidores de la ACE	↔	↔	↓	↔	↑
Antagonistas de receptores AT_1	↔	↔	↓	↔	↑
Inhibidor de la renina	↔	↔	↓	↔	↓ (pero [renina] ↑)

Los cambios se indican como sigue: ↑, aumento; ↓, disminución; –↑, aumento o sin cambio; –↓, disminución o sin cambio; ↔, sin cambio. ACE, enzima convertidora de angiotensina; AT_1, receptor tipo 1 de AngII. IAA, actividad agonista intrínseca.

BENZOTIADIAZIDAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS. Las benzotiadiazidas ("tiacidas") y diuréticos relacionados son la clase de antihipertensores que se utiliza con mayor frecuencia en Estados Unidos. Después del descubrimiento de la *clorotiazida*, se desarrollaron varios diuréticos orales que tienen una estructura arilsulfonamida y bloquean el cotransportador de NaCl. Algunos de éstos no son benzotiadiazinas, sino que tienen rasgos estructurales y funciones moleculares semejantes a las de los compuestos benzotiadiazinas originales; por consiguiente se clasificaron como integrantes de la clase de diuréticos tiazídicos. Por ejemplo, la clortalidona, un compuesto no benzotiadiazina, se usa mucho en el tratamiento de la hipertensión, igual que la indapamida.

Esquema para la administración de diuréticos tiazídicos en la hipertensión. En muchos enfermos se obtienen efectos antihipertensores con tan sólo 12.5 mg de clortalidona o hidroclorotiazida diario. Más aún, cuando se utilizan como monoterapia, la dosis diaria máxima de diuréticos tiazídicos por lo general no debe exceder de 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona (o equivalente). Por lo general, las dosis más altas no son más eficaces para disminuir la presión sanguínea en pacientes con función renal normal. La pérdida urinaria de K^+ puede ser un problema con las tiazidas. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor para angiotensina atenúan la pérdida de K^+ inducida por K^+ en cierta medida, y es importante considerar este aspecto si se requiere un segundo fármaco para disminuir la presión sanguínea más de lo que se logró con el diurético solo. Dado que los efectos diurético e hipotensor de estos fármacos suelen aumentar de manera considerable cuando se administran combinados, es necesario tener cuidado para iniciar la terapéutica simultánea con ambos usando dosis bajas de cada medicamento. La administración de inhibidores de la ACE o antagonistas de receptores de angiotensina aunados a otros fármacos que ahorran K^+ o con suplementos de K^+ requiere una gran cautela; la combinación de fármacos que ahorran K^+ entre sí o con complementos de K^+ puede causar hiperpotasemia peligrosa en algunos pacientes.

El tratamiento de la hipertensión grave que no responde a tres o más medicamentos tal vez requiera dosis mayores de los diuréticos tiazídicos. Los pacientes hipertensos pueden tornarse resistentes a los fármacos que bloquean el sistema nervioso simpático o a los vasodilatadores porque estos últimos originan un estado en que la presión arterial depende bastante del volumen. En consecuencia, es apropiado considerar el uso de diuréticos tiazídicos en dosis de 50 mg/día de hidroclorotiazida o su equivalente cuando el tratamiento combinado con dosis apropiadas de tres o más medicamentos no controla de manera adecuada la presión arterial. Como alternativa, a veces es necesario usar diuréticos con mayor capacidad, como la furosemida, sobre todo si la función renal no es normal, como en algunos de estos pacientes. La restricción dietética de Na^+ es un coadyuvante valioso en estos pacientes resistentes que reduce al mínimo la dosis de diuréticos necesaria. Debido a que el grado de pérdida de K^+ se relaciona con la cantidad de Na^+ que llega al túbulo distal, esta restricción de Na^+ puede reducir al mínimo el desarrollo de hipopotasemia y alcalosis. La efectividad de los tiazídicos como diuréticos o medicamentos antihipertensores disminuye de manera progresiva cuando el índice de filtración glomerular es < 30 ml/min. Una excepción es la *metolazona*, que conserva su eficacia en pacientes con este grado de insuficiencia renal.

La mayoría de los pacientes responderá a los diuréticos tiazídicos con una disminución de la presión arterial en unas cuatro a seis semanas. En consecuencia, no deben aumentarse las dosis con mayor frecuencia de cada cuatro o seis semanas. Debido a que el efecto de los diuréticos tiazídicos es aditivo al de otros antihipertensores, son comunes y razonables los esquemas combinados que incluyen estos diuréticos. Con este objetivo, en el mercado existe una amplia variedad de productos con combinaciones de dosis fijas que contienen una tiazida. Los diuréticos también tienen la ventaja de minimizar la retención de sal y agua que ocurre a menudo con el uso de vasodilatadores y algunos simpaticolíticos. Una causa frecuente de "hipertensión resistente" es la omisión o el uso menor de un diurético.

Efectos secundarios y precauciones. Los efectos adversos de los diuréticos se describen en el capítulo 25. La disfunción eréctil es un efecto adverso problemático de los diuréticos tiazídicos. La gota es una consecuencia posible de la hiperuricemia inducida por estos diuréticos. Es poco común que haya una ataque de gota con dosis bajas de diuréticos. La hidroclorotiazida puede causar en algunos pacientes hiponatriemia grave que se presenta con rapidez. Los tiazídicos inhiben la excreción renal de Ca^{2+}, originando en ocasiones hipercalcemia; aunque suele ser leve, puede ser más grave en los enfermos con hiperparatiroidismo primario. La disminución de la excreción de Ca^{2+} inducida por tiazídicos puede utilizarse en forma terapéutica en pacientes con osteoporosis o hipercalciuria.

Hay dos tipos de arritmias ventriculares que pueden intensificarse con la deficiencia de K^+. Uno es la taquicardia ventricular en entorchado (*taquicardia helicoidal, torsades de pointes*), que causan varios fármacos, incluida la quinina. Debido a que normalmente las corrientes de K^+ median la repolarización, los fármacos que producen una pérdida de K^+ potencian la taquicardia ventricular polimorfa. El segundo tipo es la fibrilación ventricular isquémica, la principal causa de muerte cardiaca súbita y un contribuyente sustancial a la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos tratados. Existe una correlación positiva entre la dosis de diurético y la muerte cardiaca súbita, y una relación inversa entre el uso adjunto de fármacos ahorradores de potasio y la muerte cardiaca súbita. Todos los tiazídicos cruzan la placenta, pero no se ha demostrado que tengan efectos adversos directos en el feto. Cuando se inicia la administración de una tiazida durante el embarazo, existe el riesgo de pérdida transitoria del volumen que puede disminuir el riego de la placenta. Debido a que los tiazídicos se eliminan por la leche materna, no deben utilizarlos las mujeres en lactancia.

OTROS DIURÉTICOS ANTIHIPERTENSORES. Los diuréticos tiazídicos son antihipertensivos más efectivos que los diuréticos de asa, como la furosemida y la bumetanida, en pacientes con función renal normal. Es probable que el efecto diferencial se relacione con la acción corta de los diuréticos de asa, por lo que una sola dosis diaria no produce una pérdida neta considerable de Na^+ para un intervalo completo de 24 h. De hecho, con frecuencia se prescriben, de manera inapropiada, los diuréticos de asa como medicamentos una vez al día en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y ascitis. La eficacia notable de los diuréticos de asa para producir natriuresis rápida e intensa puede ser perjudicial para el tratamiento de la hipertensión. Cuando un diurético de asa se administra dos veces al día, la diuresis aguda puede ser excesiva y conducir a más efectos colaterales que un diurético tiazídico de acción más lenta y ligera. Los diuréticos de asa pueden ser en particular útiles en pacientes con hiperazoemia o edema grave relacionados con un vasodilatador como el minoxidil.

La amilorida es un diurético que ahorra K^+ y tiene cierta eficacia para disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión. La espironolactona aminora la presión sanguínea, pero tiene algunos efectos adversos significativos, sobre todo en varones (p. ej., disfunción eréctil, ginecomastia, hiperplasia prostática benigna). La eplerenona es un nuevo antagonista del receptor para aldosterona que no tiene efectos adversos vinculados con la función sexual. El triamtereno es un diurético que ahorra K^+ que disminuye el riesgo de hipopotasemia en pacientes que se tratan con un tiazídico, pero no es eficaz para disminuir la presión arterial en sí mismo. Estos fármacos deben utilizarse con precaución midiendo con frecuencia las concentraciones de K^+ en plasma en enfermos con predisposición a hiperpotasemia. Es necesario advertir a los pacientes sobre el uso concurrente de sustitutos de la sal que contienen potasio. Una contraindicación relativa para el uso de diuréticos ahorradores K^+ es la insuficiencia renal. *El uso concomitante de un inhibidor de la ACE o un antagonista de receptores de angiotensina aumenta el riesgo de hiperpotasemia con estos medicamentos.*

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS RELACIONADAS CON DIURÉTICOS. La pérdida de K^+ y Mg^{2+} causada por los diuréticos tiazídicos y de asa también puede potenciar las arritmias que se presentan en la toxicidad por digitálicos. Los corticoesteroides pueden aumentar la hipopotasemia producida por diuréticos. Todos estos medicamentos pueden disminuir la depuración de Li^+ y originar un incremento de sus concentraciones plasmáticas y posible toxicidad. Los NSAID (capítulo 34), incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2, que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales reducen los efectos antihipertensores de los diuréticos. Los NSAID, antagonistas de receptores β y los inhibidores de la ACE reducen las concentraciones de aldosterona en plasma y pueden potenciar los efectos hiperpotasémicos de un diurético que ahorra potasio.

SIMPATICOLÍTICOS

Los antagonistas adrenérgicos α y β son los medicamentos fundamentales de la terapéutica antihipertensora (cuadro 27-5).

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los antagonistas de receptores β tienen efectos antihipertensores. El antagonismo de los receptores adrenérgicos β afecta la regulación circulatoria mediante varios mecanismos, como la disminución de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Una consecuencia importante es el bloqueo de los receptores β_1 del complejo yuxtaglomerular, el descenso en la secreción de renina y, por tanto, el descenso en la producción de angiotensina II circulante. Algunos antagonistas del receptor β pueden disminuir la presión sanguínea por otros mecanismos. Por ejemplo, el labetalol también es un antagonista del receptor α_1 y el nebivolol induce la vasodilatación dependiente del endotelio al activar la vía del NO.

Efectos farmacológicos. Los bloqueadores adrenérgicos β varían en su selectividad por el subtipo de receptor β_1, en la presencia de actividad agonista parcial o simpaticomimética intrínseca y en su capacidad vasodilatadora. Estas diferencias influyen en la farmacocinética clínica y el espectro de efectos adversos de los diversos medicamentos. Los fármacos sin actividad simpaticomimética intrínseca producen una disminución inicial del gasto cardiaco y un aumento de la resistencia periférica de origen reflejo, por lo general sin un cambio neto de la presión arterial. La disminución persistente del gasto cardiaco y tal vez la reducción de la resistencia periférica explican la reducción de la presión arterial. Los fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca disminuyen menos la frecuencia y el gasto cardiacos en reposo; la reducción de la presión arterial se correlaciona con una caída de la resistencia vascular abajo de los valores anteriores al tratamiento, tal vez por estimulación de receptores adrenérgicos β_2 vasculares que median la vasodilatación.

Efectos secundarios y precauciones. Los efectos adversos de los bloqueadores adrenérgicos β se describen en el capítulo 12. Debe evitarse el uso de estos fármacos en pacientes con asma o con disfunción de los nódulos SA o AV, así como en combinación con otros compuestos que inhiban la conducción AV, como el verapamilo. El riesgo de reacciones hipoglucémicas se eleva en diabéticos tratados con insulina. Los antagonistas del receptor β sin actividad simpaticomimética intrínseca aumentan la concentración plasmática de triglicéridos y reducen la del colesterol HDL

sin cambiar la concentración del colesterol total. Los bloqueadores del receptor β con actividad simpaticomimética intrínseca tienen poco o ningún efecto en los lípidos sanguíneos, tampoco elevan el colesterol HDL.

La suspensión súbita de bloqueadores adrenérgicos β puede originar un síndrome de abstinencia que es probable que se deba al aumento de receptores β durante el bloqueo que origina un aumento de la sensibilidad de los tejidos a las catecolaminas endógenas; ello puede exacerbar los síntomas de coronariopatía o causar hipertensión de rebote. En consecuencia, los bloqueadores adrenérgicos β deben disminuirse de manera gradual en el transcurso de 10 a 14 días.

Los NSAID, como la *indometacina*, pueden disminuir el efecto antihipertensor del propranolol y tal vez otros antagonistas de receptores β. Es posible que este efecto se relacione con la inhibición de la síntesis vascular de prostaciclina así como retención de sodio.

La epinefrina puede causar hipertensión grave y bradicardia en presencia de un antagonista β no selectivo debido a la estimulación sin oposición de los receptores α si los receptores vasculares β_2 están bloqueados. La bradicardia es resultado de la estimulación vagal refleja. Estas respuestas hipertensivas a los antagonistas de receptores β se han observado en pacientes con hipoglucemia o feocromocitoma, durante la supresión de la *clonidina*, después de la administración de epinefrina como fármaco terapéutico o relacionado con el uso ilícito de cocaína.

Usos terapéuticos. Los antagonistas del receptor β son un tratamiento efectivo para todos los grados de hipertensión. El efecto antihipertensivo de todos los bloqueadores β dura lo suficiente para permitir la administración una o dos veces al día. Las poblaciones que tienden a presentar una respuesta antihipertensora menor a los bloqueadores β incluyen personas de edad avanzada y pacientes de raza negra. Sin embargo, las diferencias intraindividuales en la eficacia antihipertensora suelen ser mucho mayores que las variaciones entre los grupos raciales o relacionados con la edad. Los antagonistas del receptor β casi nunca causan retención de sal y agua, pero tienen efectos antihipertensivos aditivos cuando se combinan con diuréticos. Los antagonistas de receptores β son los medicamentos de elección para hipertensos con padecimientos como infarto del miocardio, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1

En la hipertensión también se utilizan medicamentos que bloquean de manera selectiva receptores adrenérgicos α_1 sin afectar a los receptores adrenérgicos α_2. La prazosina, terazosina y doxazosina son los compuestos disponibles para tratar la hipertensión.

Efectos farmacológicos. Al inicio, los antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 reducen la resistencia arteriolar y aumentan la capacitancia venosa; ello causa un incremento reflejo de mediación simpática de la frecuencia cardiaca y la actividad de renina en plasma. Durante el tratamiento prolongado persiste la vasodilatación, pero se normalizan el gasto y la frecuencia cardiacos y la actividad de renina en plasma. Durante el tratamiento no cambia el flujo sanguíneo renal. Los bloqueadores adrenérgicos α_1 causan hipotensión ortostática de magnitud variable, según el volumen plasmático. Muchos pacientes retienen sal y agua con el tratamiento continuo, lo que atenúa la hipotensión postural. Los antagonistas de receptores α_1 reducen las concentraciones plasmáticas de los triglicéridos y el colesterol total de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumentan el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estos efectos favorables en los lípidos persisten cuando se administra de manera concurrente un diurético tiazídico. Se desconocen las consecuencias de estos pequeños cambios inducidos por el fármaco en los lípidos.

Efectos adversos. El uso de la doxazosina para monoterapia de la hipertensión aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Ello puede ser un efecto adverso de todos los antagonistas de receptores α_1. Una precaución importante referente al uso de antagonistas del receptor α_1 para la hipertensión es el llamado fenómeno de la primera dosis, en el que hay hipotensión ortostática 30 a 90 min (o más) después de la toma inicial del fármaco luego de un incremento en la dosis. Este efecto ocurre hasta en 50% de los pacientes, sobre todo los que ya toman un diurético o un antagonista del receptor α. Después de las primeras dosis, los sujetos desarrollan tolerancia a esta intensa respuesta hipotensora.

Usos terapéuticos. No se recomiendan antagonistas de receptores α_1 para monoterapia en pacientes hipertensos pero se utilizan aunados a diuréticos, bloqueadores β y otros antihipertensores. Los antagonistas de receptores β aumentan la eficacia de los bloqueadores α_1. Los antagonistas de receptores α_1 no son los medicamentos de elección en pacientes con feocromocitoma, porque aún puede presentarse una respuesta vasoconstrictora a la epinefrina por la activación de receptores adrenérgicos α_2 vasculares no bloqueados. Los antagonistas del receptor α_1 mejoran los síntomas urinarios en los pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES α_1 Y β ADRENÉRGICOS COMBINADOS

El **labetalol** (capítulo 12) es una mezcla equimolar de cuatro estereoisómeros. Un isómero es un antagonista α_1 (como la prazosina), otro es un antagonista β no selectivo con actividad agonista parcial (como el pindolol) y los otros dos isómeros son inactivos. Debido a su capacidad para bloquear receptores adrenérgicos α_1, el labetalol intravenoso puede reducir la presión con la suficiente rapidez para ser útil en el

tratamiento de urgencias hipertensivas. El labetalol tiene la eficacia y los efectos adversos que cabría esperar con alguna de las combinaciones de antagonistas de receptores β y α_1.

El **carvedilol** (capítulo 12) es un antagonista de receptores β con actividad antagonista de receptores α_1. El fármaco se aprobó para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca sintomática. La relación de la potencia antagonista de receptores α_1 con los β del carvedilol es alrededor de 1:10. Este medicamento es oxidado por CYP2D6 hepáticas y a continuación glucuronado. El carvedilol reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y disfunción sistólica, cuando se usa como adjunto a los diuréticos e inhibidores de la ACE. No debe administrarse a enfermos con insuficiencia cardiaca descompensada que dependen de la estimulación simpática. Igual que el labetalol, es posible predecir la eficacia y los efectos secundarios del carvedilol en la hipertensión basándose en sus propiedades antagonistas de los receptores adrenérgicos β y α_1.

El **nebivolol** es un antagonista adrenérgico β_1 selectivo que también causa vasodilatación; intensifica la relajación del músculo liso arterial mediante el NO y tiene actividad agonista en los receptores β_3, aunque aún se desconoce la relevancia clínica de este efecto.

METILDOPA

La *metildopa* es un antihipertensor de acción central. Es un profármaco que ejerce su acción antihipertensora mediante un metabolito activo. Los efectos adversos significativos de la metildopa limitan su uso actual casi sólo al tratamiento de la hipertensión en el embarazo, en el que tiene un historial de seguridad.

La metildopa es metabolizada por el aminoácido L-aromático descarboxilasa de neuronas adrenérgicas en metildopamina α que a continuación se convierte en α-metilnorepinefrina (α-CH_3-NE). α-CH_3-NE se almacena en las vesículas secretorias de neuronas adrenérgicas, sustituyendo a la norepinefrina (NE). En consecuencia, cuando las neuronas adrenérgicas descargan neurotransmisores, se libera α-CH_3-NE en lugar de noraepinefrina. α-CH_3-NE actúa como un agonista en receptores adrenérgicos α_2 presinápticos del tronco encefálico, atenuando la liberación de NE y en consecuencia disminuyendo la eferencia de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Dado que metildopa es un profármaco que se metaboliza en el cerebro a su forma activa, su concentración en plasma tiene menor relevancia por sus efectos que muchos otros fármacos. Las concentraciones máximas en plasma ocurren 2 a 3 h después. El fármaco se elimina con una $t_{1/2}$ alrededor de 2 h pero se prolonga a 4 a 6 h en pacientes con insuficiencia renal. El efecto máximo de la metildopa perdura 6 a 8 h, incluso después de la administración intravenosa, y las dosis únicas suelen perdurar alrededor de 24 h; ello permite administrarla una o dos veces al día. Es probable que la discrepancia entre los efectos y las concentraciones del fármaco medidas en plasma se relacionen con el tiempo necesario para llevarlo al interior del SNC, la conversión al metabolito activo, el almacenamiento de α-CH_3-NE y su liberación subsecuente en la cercanía de receptores α_2 importantes en el sistema nervioso central.

Efectos secundarios y precauciones. La metildopa causa sedación, casi siempre transitoria; en ocasiones produce depresión. La metildopa puede ocasionar xerostomía, disminución de la libido, signos de parkinsonismo e hiperprolactinemia que pueden ser lo bastante pronunciados para causar ginecomastia y galactorrea. Puede desencadenar bradicardia grave y paro sinusal. La hepatotoxicidad, que en ocasiones se acompaña de fiebre, es un efecto tóxico raro de la metildopa, pero potencialmente importante. Al menos 20% de los pacientes que reciben metildopa durante un año desarrollan resultado positivo en la prueba de Coombs (prueba de antiglobulina) a causa de los autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno Rh de los eritrocitos; 1 a 5% de estas personas desarrolla anemia hemolítica que amerita suspensión inmediata del fármaco. La prueba de Coombs puede permanecer positiva hasta un año después de suspender la metildopa, pero la anemia hemolítica suele resolverse en el transcurso de unas cuantas semanas. Es posible atenuar la hemólisis grave con la administración de glucocorticoides. Los efectos adversos más raros incluyen leucopenia, trombocitopenia, aplasia eritrocítica, síndrome parecido a lupus eritematoso, erosiones cutáneas liquenoides y granulomatosas, miocarditis, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, diarrea y malabsorción.

Usos terapéuticos. La metildopa es el fármaco de elección para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo basándose en su efectividad y seguridad para la madre y el feto. La dosis inicial usual de metildopa es de 250 mg dos veces al día, y hay pocos efectos adicionales con dosis > 2 g al día.

CLONIDINA, GUANABENZ Y GUANFACINA

En el capítulo 12 se comenta con amplitud la farmacología de los agonistas adrenérgicos α_2 clonidina, *guanabenz* y *guanfacina.* Estos medicamentos estimulan el subtipo α_{2A} de receptores adrenérgicos α_2 en el tronco encefálico y reducen las eferencias simpáticas del sistema nervioso central. Los pacientes que tuvieron una transección de la

médula espinal arriba del nivel de las vías de eferencias simpáticas no muestran respuesta hipotensiva a la clonidina. En dosis más altas de las necesarias para estimular receptores α_{2A} centrales, estos fármacos pueden activar receptores α_2 del subtipo α_{2B} en las células de músculo liso vascular. Este efecto explica la vasoconstricción inicial que se observa cuando se administran sobredosis de estos medicamentos y puede ser la causa de la pérdida del efecto terapéutico que se observa con dosis altas.

Efectos farmacológicos. Los agonistas adrenérgicos α_2 disminuyen la presión arterial por un efecto en el gasto cardiaco y la resistencia periférica. En decúbito supino, cuando el tono simpático en la vasculatura es bajo, el principal efecto es el descenso de la frecuencia cardiaca y el volumen por latido. Sin embargo, en posición vertical, cuando el estímulo simpático normal a la vasculatura es bajo, estos fármacos disminuyen la resistencia vascular y pueden causar hipotensión postural. El descenso del tono simpático cardiaco reduce la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca, lo que podría favorecer la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles.

Efectos secundarios y precauciones. La sedación y xerostomía son efectos adversos notables. La xerostomía puede acompañarse de resequedad de la mucosa nasal, ojos secos y tumefacción y dolor de glándulas parótidas. En algunos pacientes son notables hipotensión postural y disfunción eréctil. La clonidina puede producir una incidencia más baja de resequedad bucal y sedación cuando se administra por vía transdérmica. Los efectos secundarios en el SNC menos comunes incluyen alteraciones del sueño con ensoñaciones o pesadillas vívidas, inquietud y depresión. Los efectos cardiacos relacionados con la acción simpaticolítica de estos medicamentos incluyen bradicardia sintomática y paro sinusal en pacientes con disfunción del nódulo SA y bloqueo AV en enfermos con afectación del núdulo AV o en pacientes que toman otros fármacos que deprimen la conducción auriculoventricular (AV). Alrededor de 15 a 20% de quienes utilizan clonidina transdérmica pueden presentar dermatitis por contacto.

La suspensión súbita de la clonidina y agonistas adrenérgicos α_2 relacionada puede causar un síndrome de abstinencia que incluye cefalea, aprehensión, temblores, dolor abdominal, sudación y taquicardia. La presión arterial puede aumentar a valores mayores de los anteriores al tratamiento. De manera característica, los síntomas se presentan 18 a 36 h después de suspender el medicamento y se acompañan de un incremento de la actividad simpática. Es probable que el síndrome de abstinencia se relacione con la dosis y sea más peligroso en pacientes con hipertensión mal controlada. En ausencia de daño orgánico que ponga en peligro la vida, los pacientes pueden tratarse con la reanudación de la clonidina. Si se requiere un efecto más rápido, es apropiado el *nitroprusiato sódico* o una combinación de bloqueadores adrenérgicos α y β. En estos casos no deben utilizarse sólo bloqueadores adrenérgicos β ya que pueden acentuar la hipertensión al permitir la vasoconstricción adrenérgica α sin oposición causada por la activación del sistema nervioso simpático y las catecolaminas circulantes altas.

Los pacientes quirúrgicos tratados con un agonista adrenérgico α_2 deben cambiar a otro fármaco antes de una cirugía electiva o recibir la dosis matutina y/o clonidina transdérmica antes del procedimiento. Se debe advertir a todos los sujetos que reciben alguno de estos fármacos sobre el peligro de la suspensión súbita del medicamento; las personas con sospecha de falta de observancia terapéutica no deben recibir un agonista α_2 para la hipertensión. Son raras las interacciones farmacológicas adversas con agonistas adrenérgicos α_2. Los diuréticos potencian de manera predecible el efecto hipotensor de estos fármacos. Los antidepresivos tricíclicos inhiben el efecto antihipertensor de la clonidina, pero se desconoce el mecanismo de interacción.

Usos terapéuticos. Los efectos en el SNC impiden que esta clase de medicamentos sea la opción principal para monoterapia de la hipertensión. Estos fármacos disminuyen con efectividad la presión arterial en algunos pacientes que no respondieron de manera adecuada a combinaciones de otros medicamentos.

GUANADREL

El guanadrel inhibe de manera específica la función de neuronas adrenérgicas posganglionares periféricas. Es un neurotransmisor falso exógeno que se acumula, almacena y libera igual que la NE, pero es inactivo en receptores adrenérgicos. En la neurona, el guanadrel se concentra dentro de la vesícula de almacenamiento adrenérgico, donde sustituye a la norepinefrina. Como este fármaco puede inducir la liberación de noradrenalina de los feocromocitomas, está contraindicado en pacientes con estos tumores.

Efectos farmacológicos. La acción antihipertensora se debe a una disminución de la resistencia vascular periférica consecutiva a inhibición de la vasoconstricción mediada por receptores alfa. La presión arterial disminuye un poco en decúbito supino cuando la actividad simpática es baja, pero puede caer en mayor medida en situaciones en las que la activación simpática refleja es un mecanismo importante para mantener la presión arterial, sobre todo en la bipedestación.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El efecto máximo en la presión arterial no se observa hasta 4 a 5 h más tarde. La semivida del efecto farmacológico de guanadrel depende de la persistencia del fármaco en esta reserva neuronal y es de 10 h, por lo menos.

Efectos adversos. El guanadrel produce efectos indeseables que se relacionan por completo con el bloqueo simpático, como hipotensión simpaticomimética durante la posición erguida del ejercicio, el consumo de alcohol o el clima

cálido. Una sensación general de fatiga y lasitud se relaciona de manera parcial con la hipotensión postural. La disfunción sexual suele presentarse como eyaculación tardía o retrógrada. También puede ocurrir diarrea. Los medicamentos que bloquean o compiten por el transportador de catecolaminas en la membrana presináptica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, *cocaína*, *clorpromazina*, *efedrina*, *fenilpropanolamina* y *anfetamina*; capítulo 8), inhibirán el efecto del guanadrel.

Usos terapéuticos. Por la disponibilidad de varios fármacos que reducen la presión sanguínea sin tener efectos adversos similares, el guanadrel se usa muy rara vez, este fármaco ya no se comercializa en Estados Unidos.

RESERPINA

La *reserpina* es un alcaloide de la raíz de la *Rauwolfia serpentina*. La reserpina inhibe el transportador vesicular de catecolamina, VMAT2, por lo que las terminaciones nerviosas pierden su capacidad de concentrar y almacenar la NE y la dopamina. Las catecolaminas escapan al citoplasma, donde se metabolizan. Por consiguiente, se libera poco o ningún transmisor de las terminaciones nerviosas, lo que produce una simpatectomía farmacológica. La recuperación de la función simpática requiere la síntesis de nuevas vesículas de almacenamiento, que se lleva a cabo días a semanas después de suspender el medicamento. Tomando en cuenta que la reserpina agota aminas en el SNC y, asimismo, en neuronas adrenérgicas periféricas, es probable que sus efectos antihipertensores se relacionen con acciones tanto centrales como periféricas.

Efectos farmacológicos. Durante el tratamiento prolongado con reserpina se reducen el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los datos disponibles sobre las propiedades de la reserpina son limitados por la falta de una prueba capaz de detectar concentraciones bajas del fármaco o sus metabolitos. Como la unión de la reserpina es irreversible, es improbable que la cantidad de fármaco en el plasma tenga alguna relación consistente con la concentración farmacológica en el sitio de acción. La reserpina libre se metaboliza por completo.

Toxicidad y precauciones. Casi todos los efectos adversos de la reserpina se deben a sus acciones en el sistema nervioso central; los más comunes son sedación e incapacidad de concentración o para llevar a cabo labores complejas. Es más importante la depresión psicótica ocasional que puede conducir a suicidio. Es necesario suspender la reserpina al primer signo de depresión, que puede durar varios meses después de descontinuar el medicamento. Es probable que el riesgo de depresión se relacione con la dosis y al parecer es rara con dosis de 0.25 mg/día o menos. Otros efectos adversos incluyen congestión nasal y exacerbación de la enfermedad ulcerosa péptica, que es rara con dosis orales pequeñas.

Usos terapéuticos. El uso de la reserpina ha disminuido por sus efectos secundarios en el sistema nervioso central. La reserpina se utiliza una vez al día con un diurético y se requieren varias semanas para obtener el efecto máximo. La dosis diaria debe limitarse a 0.25 mg o menos, y tan sólo 0.05 mg/día pueden ser eficaces cuando también se utiliza un diurético.

METIROSINA

La metirosina es la α-metil-L-tirosina. Inhibe la hidroxilasa de tirosina, la enzima que cataliza la conversión de tirosina en DOPA y el paso que limita el ritmo en la biosíntesis de catecolaminas (capítulo 8).

A dosis de 1 a 4 g/día la metirosina disminuye la biosíntesis de catecolaminas 35 a 80% en pacientes con feocromocitoma. La disminución máxima de la síntesis sólo ocurre después de varios días, y se calcula midiendo las catecolaminas urinarias y sus metabolitos. La metirosina se utiliza como un coadyuvante de la fenoxibenzamina y otros bloqueadores adrenérgicos alfa para el tratamiento del feocromocitoma maligno y en la preparación preoperatoria de pacientes para extirpar esta neoplasia. La metirosina conlleva un riesgo de cristaluria, que puede reducirse al mínimo conservando un volumen urinario diario > 2 L. Otros efectos adversos incluyen hipotensión ortostática, sedación, signos extrapiramidales, diarrea, ansiedad y trastornos psíquicos. La dosis debe ajustarse con cuidado a fin de lograr una inhibición importante de la biosíntesis de catecolaminas en tanto se reducen al mínimo estos efectos secundarios importantes.

ANTAGONISTAS DE LOS CONDUCTOS DEL Ca^{2+}

Los antagonistas de los conductos de Ca^{2+} son fármacos importantes para el tratamiento de la hipertensión. La farmacología de estos agentes ya se describió antes en este capítulo. Como la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular libre de Ca^{2+}, la inhibición del desplazamiento transmembranario de Ca^{2+} a través de los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje puede disminuir la cantidad total de Ca^{2+} que llega a los sitios intracelulares. Los antagonistas de los conductos de Ca^{2+} reducen la presión sanguínea porque relajan el músculo liso arteriolar y disminuye la resistencia vascular periférica. Sin embargo, esto genera una descarga simpática mediada por un barorreceptor. Con las

dihidropiridinas, puede ocurrir taquicardia por estimulación adrenérgica del nódulo SA; esta respuesta suele ser muy moderada, excepto cuando se administra el medicamento con rapidez. De manera característica, con el verapamilo y el diltiazem no hay taquicardia, o es mínima, por el efecto cronotropo negativo directo de estos dos medicamentos. En realidad, el uso concurrente de un antagonista del receptor β puede magnificar los efectos cronotrópicos negativos de estos fármacos o causar bloqueo cardiaco en las personas susceptibles.

Los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} son efectivos cuando se usan solos o combinados con otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, no hay sitio en el tratamiento de la hipertensión para la nifedipina ni otra dihidropiridina bloqueadora del conducto de Ca^{2+} con semivida corta administrada en una formulación estándar (de liberación inmediata) por la oscilación en la presión sanguínea y los picos concurrentes en la actividad simpática refleja en cada intervalo de administración. La administración parenteral de la dihidropiridina clevidipina puede ser útil en el tratamiento de la hipertensión grave o perioperatoria. En comparación con otras clases de medicamentos antihipertensores, la monoterapia con antagonistas de los conductos del Ca^{2+} permite controlar con mayor frecuencia la presión arterial en personas de edad avanzada y en pacientes de raza negra, que son grupos de población en los que prevalece más el estado de renina bajo. Los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} son eficaces para disminuir la presión arterial y reducir fenómenos cardiovasculares en personas de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

La angiotensina II es un regulador importante de la función cardiovascular (capítulo 26). Los inhibidores de la ACE incluyen captoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramiprilo, benazeprilo, moexiprilo, fosinoprilo, trandolaprilo y perindoprilo. En el capítulo 26 se comenta con amplitud la farmacología de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Al parecer, los inhibidores de la ACE confieren una ventaja especial en el tratamiento de pacientes con diabetes, retardando el desarrollo y la progresión de la glomerulopatía diabética. También son eficaces para retardar la progresión de otras formas de nefropatía crónica, como glomeruloesclerosis; muchos de estos pacientes también tienen hipertensión. El fármaco inicial de elección en estos enfermos es un inhibidor de la ACE. Los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica son candidatos para el tratamiento con inhibidores de la ACE porque se demostró que la administración de estos últimos en el periodo inmediato después de un infarto del miocardio mejora la función ventricular y reduce la morbilidad y mortalidad (capítulo 28).

Debido a que los inhibidores de la ACE amortiguan el aumento de las concentraciones de aldosterona en respuesta a la pérdida de Na^+, está disminuida la acción normal de la aldosterona que se opone a la natriuresis inducida por diuréticos. Por tanto, incluso en dosis bajas, los diuréticos pueden mejorar mucho la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la ACE; por el contrario, el uso de dosis altas de diuréticos junto con inhibidores de la ACE puede causar un descenso excesivo en la presión sanguínea y pérdida de Na^+. La atenuación de la síntesis de aldosterona por los inhibidores de la ACE también influye en la homeostasis del K^+; algunos pacientes con insuficiencia renal tienen retención sustancial de K^+. Más aún, cuando se utilizan inhibidores de la ACE con otros fármacos que causan retención de K^+ debe considerarse la posibilidad de hiperpotasemia, incluyendo los diuréticos ahorradores K^+ (amilorida, triamtereno y espironolactona), antiinflamatorios no esteroideos, suplementos de K^+ y antagonistas de receptores beta. Algunos pacientes con nefropatía diabética pueden tener un riesgo mayor de hiperpotasemia. Un efecto raro, pero potencialmente adverso de los inhibidores de la ACE, es angioedema. Los inhibidores de la ACE están contraindicados durante el embarazo.

En la mayoría de los pacientes no hay un cambio apreciable en el índice de filtración glomerular después de la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, en la hipertensión renovascular, el índice de filtración glomerular casi siempre se mantiene como resultado del aumento en la resistencia de la arteriola glomerular causado por la AngII. Por consiguiente, en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis en un riñón único, la administración de un inhibidor de la ACE reduce la fracción de filtración y causa un descenso sustancial en el índice de filtración glomerular.

Los inhibidores de la ACE reducen la presión sanguínea en cierta medida en la mayoría de los pacientes hipertensos. Luego de la dosis inicial de un fármaco de esta clase, algunos pacientes presentan una caída considerable de la presión sanguínea; esta respuesta a la dosis inicial es una función de la actividad plasmática de renina previa al tratamiento. La posibilidad de un descenso inicial profundo de la presión sanguínea es la razón por la que el tratamiento se inicia con una dosis baja, sobre todo en pacientes con probabilidad de un RAS muy activo que mantiene la presión sanguínea, como aquellos con disminución del volumen por el uso de diuréticos o con insuficiencia cardiaca congestiva. Con la continuación del tratamiento, casi siempre se observa un descenso progresivo en la presión sanguínea que en la mayoría de los sujetos no alcanza su nivel máximo hasta varias semanas después. La presión sanguínea medida durante el tratamiento crónico no tiene una correlación marcada con la actividad de renina plasmática previa a la terapéutica. Aunque casi todos los inhibidores de la ACE están aprobados para administrarlos una vez al día en la hipertensión, un porcentaje significativo de pacientes tiene una respuesta que dura menos de 24 h y requieren dos tomas al día para el control adecuado de la presión sanguínea.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT_1

Los antagonistas no péptidos del receptor AT_1 de angiotensina II aprobados para el tratamiento de la hipertensión incluyen losartán, candesartán, irbesartán, valasartán, telmisartán, olmesartán, eprosartán y azilsartán. La farmacología de los antagonistas del receptor AT_1 se describe con detalle en el capítulo 26. Al contrarrestar los efectos de AngII, estos fármacos permiten la relajación del músculo liso y la vasodilatación; aumentan la excreción renal de sal y agua; reducen el volumen plasmático, y disminuyen la hipertrofia celular.

Existen dos subtipos distintos de receptores para AngII: AT_1 y AT_2. Debido a que los receptores AT_1 median por retroalimentación la inhibición de la liberación de renina, durante el antagonismo de los receptores AT_1 están aumentadas las concentraciones de renina y angiotensina II. Se desconocen las consecuencias clínicas del incremento de los efectos de la AngII en un receptor AT_2 sin inhibición; los datos que se están obteniendo sugieren que es posible que el receptor AT_2 origine respuestas anticrecimiento y antiproliferativas.

Efectos secundarios y precauciones. Los efectos adversos de los inhibidores de la ACE consecuentes a la inhibición de las funciones de la AngII (véase antes y capítulo 26) también ocurren con los agonistas del receptor AT_1. Incluyen hipotensión, hiperpotasemia e hipofunción renal, incluida la relacionada con estenosis arterial renal bilateral y estenosis arterial de un riñón único. La tos, un efecto adverso de los inhibidores de la ACE, es menos frecuente con los antagonistas del receptor AT_1. El angioedema se desarrolla muy rara vez.

Usos terapéuticos. Cuando se administran en dosis adecuadas, al parecer, los antagonistas del receptor AT_1 son tan eficaces como los inhibidores de la ACE en el tratamiento de la hipertensión. El efecto total de los antagonistas del receptor AT_1 en la presión sanguínea casi nunca se observa hasta cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. Si la presión sanguínea no se controla con un antagonista del receptor AT_1 solo, puede agregarse un segundo fármaco con un mecanismo diferente (p. ej., un diurético o un bloqueador del conducto de Ca^{2+}). No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ACE y un antagonista del receptor AT_1.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA

El *aliskirén* es un inhibidor directo de la renina eficaz por vía oral que reduce la presión sanguínea en pacientes hipertensos. La farmacología detallada del aliskirén se encuentra en el capítulo 26.

Efectos farmacológicos. El aliskirén inhibe de manera directa y competitiva la actividad catalítica de la renina, lo que reduce la síntesis de AngI, y por tanto la de la AngII y la aldosterona, con un descenso consecuente en la presión sanguínea. Junto con los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor AT_1, el aliskirén produce un aumento adaptativo en la concentración plasmática de la renina, pero como este fármaco inhibe la actividad de esta enzima, la actividad plasmática de la renina no aumenta, como sucede con las otras clases de fármacos (cuadro 26-1).

Absorción, metabolismo y excreción. El aliskirén se absorbe poco; su biodisponibilidad es < 3%. Una comida rica en grasa reduce mucho la concentración plasmática del compuesto. La semivida es de al menos 24 h. Su eliminación principal es por excreción hepatobiliar, con metabolismo limitado mediante CYP3A4.

Usos terapéuticos. El aliskirén es efectivo como tratamiento único en pacientes hipertensos, su eficacia aumenta de manera dependiente de la dosis con 150 a 300 mg al día. La combinación de este fármaco con hidroclorotiazida tiene un efecto más intenso en la presión sanguínea que cualquiera de estos dos compuestos solos. Parece que aliskirén es más eficaz cuando se agrega a otros fármacos en el tratamiento de la hipertensión, incluidos inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor AT_1 y bloqueadores del conducto de Ca^{2+}. El régimen combinado con aliskirén e inhibidores de la ACE o ARB está contraindicado en pacientes con diabetes o con daño renal debido al mayor riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y complicaciones renales. En general, aliskirén parece ser muy tolerable.

VASODILATADORES

HIDRALAZINA

La hidralazina es un relajante directo del músculo liso. No se conocen los mecanismos moleculares que median este efecto, pero es probable que incluyan el descenso en la concentración intracelular de Ca^{2+}. Este fármaco no relaja el músculo liso venoso. La vasodilatación inducida por hidralazina se acompaña de una estimulación potente del sistema nervioso simpático, que es probable que se deba a reflejos mediados por barorreceptores, que originan un incremento de la frecuencia y contractilidad cardiacas, aumento de la actividad de renina en plasma; todos estos efectos contrarrestan las acciones antihipertensoras de la hidralazina.

La disminución de la presión arterial consecutiva a la administración de hidralazina se acompaña de una disminución selectiva de la resistencia vascular en las circulaciones coronaria, cerebral y renal, con un efecto más modesto en piel y músculo. Debido a la dilatación preferencial de las arteriolas respecto a las venas, la hipotensión postural no es un problema frecuente; la hidralazina reduce la presión sanguínea de manera similar en decúbito supino y en posición erguida.

Absorción, metabolismo y excreción. La hidralazina se absorbe bien por el tubo gastrointestinal (GI), pero su biodisponibilidad sistémica es baja (16% en acetiladores rápidos, 35% en acetiladores lentos); se *N*-acetila en el intestino, el hígado, o ambos. Aunque su semivida ($t_{½}$) en plasma es ~ 1 h, la duración del efecto hipotensor de la hidralazina dura hasta 12 h. La depuración sistémica del fármaco es ~ 50 ml/kg/min. El ritmo de acetilación está determinado por factores genéticos, casi la mitad de la población estadounidense tiene metilación rápida, en la otra mitad es lenta. El compuesto acetilado es inactivo, por lo que la dosis necesaria para obtener un efecto sistémico es mayor en los sujetos con acetilación rápida (el ritmo de acetilación depende de factores genéticos, figura 56-4). La concentración plasmática máxima de hidralazina y su máximo efecto hipotensor se observan 30 a 120 min después de la ingestión.

Toxicidad y precauciones. Los efectos adversos del fármaco incluyen cefalea, náusea, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, mareo y angina de pecho. Es posible que haya isquemia miocárdica por el aumento en la demanda de oxígeno producida por la estimulación del sistema nervioso simpático derivada del reflejo barorreceptor. Después de la administración parenteral a pacientes con coronariopatía, la isquemia del miocardio puede ser lo bastante grave y prolongada para generar infarto del miocardio franco. Por esta razón, no se aconseja la administración parenteral de hidralazina a enfermos hipertensos con coronariopatía, pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o personas de edad mayor. Además, si el fármaco se usa solo puede haber retención de sal, con desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva de gasto alto. Cuando se combina la hidralazina con un bloqueador de receptores adrenérgicos β y un diurético se tolera mejor.

Otros efectos adversos dependen de reacciones inmunitarias, de las cuales la más común es el síndrome lúpico inducido por medicamentos. La hidralazina también puede originar un trastorno que semeja enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis y glomerulonefritis de progresión rápida; se desconoce el mecanismo de estas reacciones autoinmunitarias. El síndrome lúpico inducido por el medicamento suele ocurrir después de seis meses cuando menos de tratamiento continuo con hidralazina y su incidencia se relaciona con la dosis, el sexo, el fenotipo de acetilador y la raza. En la mayoría de los pacientes con síndrome lúpico inducido por hidralazina sólo se requiere suspender el medicamento, pero en algunos enfermos pueden persistir los síntomas y quizá sea necesario administrar corticoesteroides. La hidralazina también puede producir una polineuropatía que responde a la piridoxina. Parece que el mecanismo se relaciona con la capacidad de la hidralazina para combinarse con piridoxina para formar una hidrazona. Este efecto secundario es raro con dosis ≤ 200 mg/día.

Usos terapéuticos. Debido a su perfil de efectos adversos relativamente desfavorable, la hidralazina ya no es un medicamento de primera línea para el tratamiento de la hipertensión. El fármaco se comercializa como una formulación combinada que contiene dinitrato de isosorbida y se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (capítulo 28). La hidralazina puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (combinado con nitratos para sujetos que no toleran los inhibidores de la ACE o los antagonistas del receptor AT_1), y puede ser útil en las urgencias hipertensivas en mujeres embarazadas (sobre todo en la preeclampsia). La hidralazina debe usarse con mucha cautela en pacientes geriátricos y en personas hipertensas con enfermedad coronaria por la posibilidad de desencadenar isquemia miocárdica a causa de la taquicardia refleja. La dosis oral usual de hidralazina es de 25 a 100 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de hidralazina es de 200 mg/día a fin de disminuir al mínimo el riesgo de síndrome lúpico inducido por medicamentos.

ABRIDORES DE CONDUCTOS DE K_{ATP}; MINOXIDILO

El minoxidilo es eficaz en pacientes con las formas de hipertensión más graves y resistentes a medicamentos. El minoxidilo se metaboliza por sulfotransferasa hepática en la molécula activa, sulfato *N-O* de minoxidilo. Este último activa el canal del K^+ modulado por ATP. Al abrir los conductos de K^+ en el músculo liso y así permitir la salida de K^+, causa hiperpolarización y relajación del músculo liso. El minoxidilo produce vasodilatación arteriolar sin efecto esencialmente en los vasos de capacitancia.

El minoxidilo aumenta el flujo sanguíneo en la piel, músculo esquelético, tubo digestivo y corazón. El incremento desproporcionado del flujo sanguíneo al corazón puede tener una base metabólica, porque la administración de minoxidilo se acompaña de un incremento reflejo de la contractilidad miocárdica y del gasto cardiaco. Este último puede aumentar notablemente hasta tres o cuatro veces. Es probable que el aumento de este último resulte de un incremento del flujo en lechos vasculares con una respuesta rápida para el retorno venoso al corazón. El aumento adrenérgico de la contractilidad miocárdica contribuye al incremento del gasto cardiaco, pero no es el factor causal predominante. El minoxidilo es un dilatador arterial renal, pero la hipotensión sistémica que provoca a veces puede reducir el flujo sanguíneo renal. En pacientes que reciben minoxidilo para tratamiento de la hipertensión suele mejorar el funcionamiento del riñón, en especial si la disfunción renal es secundaria a hipertensión. El minoxidilo es un

estimulante muy potente de la secreción de renina; este efecto está mediado por la estimulación simpática renal y la activación de mecanismos renales intrínsecos para regular la liberación de renina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El minoxidilo se absorbe bien en el tubo digestivo. Aunque sus concentraciones sanguíneas máximas ocurren una hora después de la administración oral, el efecto hipotensor máximo del medicamento se presenta más tarde, tal vez porque la formación del metabolito activo es tardía. La mayor parte del fármaco absorbido se elimina por metabolismo hepático; ~ 20% se excreta sin cambios en la orina. El minoxidilo tiene una $t_{½}$ en plasma de 3 a 4 h, pero su acción perdura 24 h o más tiempo.

Efectos adversos y precauciones. Los efectos adversos del minoxidilo pueden ser graves y se dividen en tres categorías principales: retención de líquidos y sal, efectos cardiovasculares e hipertricosis.

La retención de sal y agua ocurre por el incremento en la reabsorción en los túbulos proximales renales, que a su vez se debe al descenso en la presión de perfusión renal y a la estimulación refleja de los receptores adrenérgicos α tubulares renales. Se observan efectos antinatriuréticos similares con otros dilatadores arteriolares (p. ej., diazoxida e hidralazina). Aunque la administración de minoxidilo aumenta la secreción de renina y aldosterona, éste no es un mecanismo importante para la retención de sal y agua en este caso. La retención de líquido suele controlarse con la administración de un diurético. Sin embargo, es posible que las tiazidas no sean bastante eficaces y quizá sea necesario utilizar un diurético de asa, en especial si el paciente tiene alguna disfunción renal.

Las consecuencias cardiacas de la activación del sistema nervioso simpático mediada por el barorreceptor durante el tratamiento con minoxidilo incluyen aumentos en la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y consumo miocárdico de oxígeno. En consecuencia, el minoxidilo puede inducir isquemia del miocardio en pacientes con coronariopatía. Las respuestas simpáticas cardiacas se atenúan con la administración concurrente de un bloqueador adrenérgico β. El aumento de la secreción de renina inducido por estímulos adrenérgicos también puede disminuirse con un antagonista de receptores β o un inhibidor de la ACE.

El minoxidilo tiene consecuencias adversas en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. Estos ventrículos con mala adaptabilidad responden de manera subóptima a las cargas de volumen aumentadas, con un incremento resultante de la presión de llenado de ventrículo izquierdo. Es probable que ello contribuya al aumento de la presión en la arteria pulmonar que se observa en el tratamiento con minoxidilo de pacientes hipertensos y se complica por la retención de sal y agua inducida por el medicamento. En estos pacientes, el tratamiento con minoxidilo puede originar insuficiencia cardiaca; es posible reducir la posibilidad de esta complicación, pero no prevenirla mediante la terapéutica eficaz con diuréticos. Una complicación rara, pero importante del minoxidilo es derrame pericárdico. Aunque suele describirse en pacientes con insuficiencias cardiaca y renal, puede ocurrir derrame pericárdico en enfermos con función cardiopulmonar y renal normal. El derrame pericárdico leve y asintomático no es una indicación para suspender el minoxidilo, pero es necesario vigilar muy de cerca la situación a fin de evitar que progrese a taponamiento. El derrame suele desaparecer cuando se suspende el medicamento, pero puede recurrir si se reanuda el tratamiento con minoxidilo.

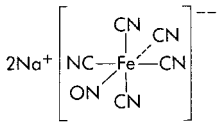
Con frecuencia, después de iniciar el tratamiento con minoxidilo se observan ondas T aplanadas e invertidas en el electrocardiograma. No son de origen isquémico y se presentan con otros medicamentos que activan canales del K^+. Los compuestos que abren el conducto de K^+ modulado por ATP aceleran la repolarización miocárdica, acortan el periodo refractario y uno de ellos, el *pinacidilo*, reduce el umbral de fibrilación ventricular y aumenta la fibrilación ventricular espontánea en presencia de isquemia miocárdica. La hipertricosis ocurre en pacientes que reciben minoxidilo durante un periodo prolongado y es probable que sea consecuencia de la activación del conducto de K^+. Se presenta crecimiento de pelo en la cara, espalda, brazos y piernas, y resulta muy molesto para las mujeres. El minoxidilo tópico se usa para la calvicie con patrón masculino: puede tener efectos cardiovasculares en algunas personas. Otros efectos colaterales del fármaco son raros e incluyen exantema, síndrome de Stevens-Johnson, intolerancia a la glucosa, bulas serosanguinolentas, formación de anticuerpos antinucleares y trombocitopenia.

Usos terapéuticos. Es mejor reservar el minoxidilo sistémico para el tratamiento de la hipertensión grave que no responde a otros antihipertensivos, sobre todo en pacientes varones con insuficiencia renal. El minoxidilo debe administrarse al mismo tiempo con un diurético a fin de evitar retención de líquido y con un simpatolítico (por lo general un antagonista de receptores β) para controlar los efectos cardiovasculares reflejos. La dosis diaria inicial de minoxidilo puede ser tan sólo 1.25 mg, que pueden aumentarse de manera gradual a 40 mg en una o dos dosis al día.

NITROPRUSIATO SÓDICO

El nitroprusiato es un vasodilatador nitrogenado que actúa mediante la liberación de NO, el cual estimula la vía guanilil ciclasa-CGMP -PKG, lo que produce vasodilatación. Se desarrolla tolerancia a la *nitroglicerina*, pero no al nitroprusiato. El nitroprusiato dilata tanto arteriolas como vénulas; la respuesta hemodinámica resulta de una combinación de estancamiento venoso e impedancia arterial reducida. En pacientes con función normal del ventrículo izquierdo, el estancamiento venoso afecta más el gasto cardiaco que la disminución de la poscarga; por consiguiente, tiende a disminuir el gasto cardiaco. En cam-

bio, en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave y distensión ventricular diastólica, el decremento en la impedancia arterial es el efecto predominante, lo que conduce al aumento del gasto cardiaco (capítulo 28).



NITROPRUSIATO SÓDICO

El nitroprusiato sódico es un vasodilatador no selectivo y el medicamento afecta muy poco la distribución regional del flujo sanguíneo. En general, se conservan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular y aumenta la actividad de renina en plasma. El nitroprusiato sódico sólo suele causar un aumento moderado de la frecuencia cardiaca y una disminución total de la demanda de O_2 por el miocardio.

Absorción, metabolismo y excreción. El nitroprusiato sódico es una molécula inestable que debe protegerse de la luz y administrarse en infusión intravenosa continua para que sea efectivo. Su acción se inicia en el transcurso de 30 segundos; el efecto hipotensor máximo ocurre en 2 min y desaparece en el curso de 3 min de suspender la venoclisis. El metabolismo del nitroprusiato por el músculo liso se inicia con su reducción, seguida de la liberación de cianuro y a continuación, óxido nitroso. El cianuro se metaboliza por la rodanasa hepática para formar tiocianato, que se elimina casi por completo por la orina. La semivida media de eliminación del tiocianato es de tres días en pacientes con función renal normal, pero puede ser mucho más prolongado en enfermos con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. El nitroprusiato sódico se utiliza para el tratamiento de urgencias hipertensivas, pero también pueden emplearse en muchas situaciones en las que es conveniente reducir a corto término la precarga, la poscarga o ambas. Se ha utilizado nitroprusiato para disminuir la presión arterial durante la disección aórtica aguda, mejorar el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca congestiva, en especial en hipertensos con edema pulmonar que no responden a otro tratamiento (capítulo 28), y para disminuir la demanda miocárdica de oxígeno después de un infarto agudo del miocardio. Además, se utiliza nitroprusiato para inducir hipotensión controlada durante la anestesia a fin de reducir hemorragias en procedimientos quirúrgicos. En el tratamiento de la disección aórtica aguda es esencial administrar antagonistas de receptores adrenérgicos β aunados al nitroprusiato, ya que la disminución de la presión arterial con este último sólo puede incrementar el ritmo de la presión en la aorta como resultado del aumento de la contractilidad miocárdica y estimular en consecuencia la propagación de la disección.

El nitroprusiato sódico se presenta en frascos ámpula con 50 mg. El contenido de los frascos debe disolverse en 2 a 3 ml de solución glucosada al 5%. La adición de esta solución a 250 de 1 000 ml de glucosa al 5% proporciona una concentración de 50 a 200 μg/ml. Debido a que el compuesto se descompone en la luz, sólo deben utilizarse soluciones frescas y cubrirse el frasco con una envoltura opaca. El medicamento debe administrarse en una venoclisis continua controlada y observarse muy de cerca al paciente. Casi todos los hipertensos responden a una venoclisis de 0.25 a 1.5 μg/kg/min. Se requieren ritmos de venoclisis más altos para producir hipotensión controlada en pacientes normotensos durante la anestesia quirúrgica. Los enfermos que reciben otros medicamentos antihipertensores suelen requerir menos nitroprusiato para disminuir la presión arterial. Si los ritmos de venoclisis de 10 μg/kg/min no reducen de manera adecuada la presión arterial en el transcurso de 10 min, debe disminuirse el ritmo de la administración de nitroprusiato a fin de reducir al mínimo la posible toxicidad.

Toxicidad y precauciones. Los efectos adversos del nitroprusiato a corto término se deben a vasodilatación excesiva. La vigilancia cercana de la presión arterial y el uso continuo de una bomba de infusión de ritmo variable suele prevenir una respuesta hemodinámica excesiva al medicamento. Con menor frecuencia, la toxicidad puede resultar de la conversión del nitroprusiato en cianuro y tiocianato. Suele ocurrir una acumulación tóxica de cianuro que conduce a acidosis láctica grave cuando se administra el nitroprusiato sódico a un ritmo > 5 μg/kg/min pero también se presenta en algunos pacientes que reciben dosis de ~ 2 μg/kg/min por un periodo prolongado. La administración concomitante de tiosulfato de sodio evita la acumulación de cianuro en pacientes que reciben dosis mayores de las usuales de nitroprusiato sódico. El riesgo de toxicidad por tiocianato aumenta cuando se administra el nitroprusiato sódico durante más de 24 a 48 h, en especial cuando está deteriorada la función renal. Los signos y síntomas de toxicidad por tiocianato incluyen anorexia, náuseas, fatiga, desorientación y psicosis tóxica. Durante las venoclisis prolongadas de nitroprusiato es necesario vigilar la concentración plasmática de tiocianato y no debe exceder de 0.1 mg/ml. Rara vez, las concentraciones excesivas de tiocianato pueden causar hipotiroidismo por inhibición de la captación de yodo por la glándula tiroides. En pacientes con insuficiencia renal, es posible eliminar el tiocianato mediante hemodiálisis.

El nitroprusiato puede agravar la hipoxemia arterial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica porque el fármaco interfiere con la vasoconstricción pulmonar hipóxica y, por tanto, favorece la discrepancia entre la ventilación y la perfusión.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Las estrategias no farmacológicas para el tratamiento de la hipertensión pueden ser suficientes en pacientes con aumentos modestos en la presión sanguínea, y pueden intensificar los efectos de los antihipertensivos en personas con elevaciones iniciales mayores en la presión sanguínea.

- La pérdida de peso corporal puede ser útil en personas con sobrepeso modesto u obesidad franca.
- La restricción del consumo de Na^+ reduce la presión sanguínea en algunos pacientes. La dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) puede ser muy útil.
- Para algunos pacientes, la restricción en el consumo de etanol a cantidades modestas puede disminuir la presión sanguínea.
- El aumento de la actividad física mejora el control de la hipertensión.

SELECCIÓN DE ANTIHIPERTENSORES EN PACIENTES INDIVIDUALES

Las guías nacionales recomiendan los diuréticos como los fármacos iniciales para la mayoría de los pacientes con hipertensión en etapa 1 no complicada (cuadro 27-4) que no responden a medidas no farmacológicas. Los enfermos también suelen tratarse con otros fármacos: antagonistas de receptores β, inhibidores de la ACE, antagonistas de receptores AT_1 y antagonistas de los conductos del calcio (Ca^{2+}) Los pacientes con hipertensión en etapa 2 no complicada probablemente requerirán la introducción temprana de un diurético y otro fármaco de una clase diferente. Más adelante, puede aumentarse la dosis y añadirse otros medicamentos a fin de lograr los objetivos de presión arterial (presión arterial < 140/90 mmHg en pacientes sin complicaciones).

Un importante grupo de pacientes con hipertensión y de alto riesgo lo constituyen los que tienen indicaciones contundentes para fármacos específicos debido a otra enfermedad cardiovascular grave subyacente (insuficiencia cardiaca, MI previo o riesgo alto de coronariopatía), nefropatía crónica o diabetes. Por ejemplo, lo ideal es que un hipertenso con insuficiencia cardiaca congestiva se trate con un diurético, un antagonista de receptores β, un inhibidor de la ACE o un antagonista del receptor AT_1 y espironolactona (en pacientes selectos) por el beneficio de estos medicamentos en la insuficiencia cardiaca congestiva, incluso cuando no existe hipertensión (capítulo 28). De igual manera, los inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor AT_1 deben ser los fármacos de primera línea para los diabéticos hipertensos, en vista de que estos compuestos tienen beneficios bien establecidos en la nefropatía diabética.

Otros pacientes pueden tener problemas subyacentes menos graves que pueden influir en la elección del antihipertensor. Por ejemplo, un hipertenso con hiperplasia prostática benigna sintomática se beneficiaría con un antagonista del receptor α_1 como parte de su programa terapéutico, ya que estos últimos son eficaces en ambas condiciones. Así mismo, un enfermo con ataques de migraña recurrentes podría tener un beneficio particular con la administración de un antagonista de receptores β ya que varios de los medicamentos de esta clase son eficaces para prevenir ataques de migraña. Los pacientes con hipertensión sistólica aislada obtienen un beneficio particular de los diuréticos, también de los antagonistas de los conductos de Ca^{2+} e inhibidores de la ACE. Éstos deben ser los fármacos de primera línea en estos pacientes en cuanto a eficacia, pero es necesario considerar las indicaciones contundentes, como se indicó antes.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 28

Farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca congestiva

En Estados Unidos, la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) causa más de medio millón de muertes cada año y la tasa de mortalidad anual es mayor de 50% en sujetos con las formas avanzadas del trastorno. Los progresos importantes en la farmacoterapia de esta enfermedad han modificado la práctica clínica y, en vez de seguir el paradigma terapéutico que incluía sólo la paliación sintomática, se intenta ahora modificar la evolución de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

DEFINICIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA. El comienzo y la evolución de la CHF clínicamente manifiesta, proveniente de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricular*) sigue una sucesión fisiopatológica en reacción a un elemento nocivo inicial, hasta llegar a la disfunción del miocardio. La disminución del gasto cardiaco anterógrado origina la activación expandida del sistema nervioso simpático y el eje de renina-angiotensina-aldosterona que en conjunto conservan el riego de órganos vitales al incrementar la precarga del LV, al estimular la contractilidad del miocardio y al intensificar el tono arterial. De forma inmediata y aguda, los mecanismos anteriores conservan el gasto cardiaco al permitir que el corazón opere con mayores volúmenes telediastólicos, en tanto la vasoconstricción periférica induce la redistribución regional del gasto cardiaco a los lechos vasculares del SNC, las coronarias y los riñones.

Por desgracia, estos mecanismos compensadores con el transcurso del tiempo "propagan" la evolución del trastorno. La expansión volumétrica intravascular intensifica la tensión parietal diastólica y sistólica, lo cual altera los esquemas energéticos del miocardio y origina hipertrofia patológica del LV. Al aumentar la poscarga de tal cavidad, la constricción arterial periférica también afecta de manera negativa la tensión parietal ventricular diastólica y con ello hace que aumente la necesidad de oxígeno (O_2) por parte del miocardio (demanda). Por último, los efectores neurohumorales, como la norepinefrina (NE, *norepinephrine*) (adrenalina) y la angiotensina II (AngII, *angiotensin II*), se vinculan con la apoptosis de miocardiocitos, expresión anormal de genes de miocitos y cambios patológicos en la matriz extracelular que intensifican la rigidez del LV.

Desde el punto de vista clínico, el término CHF describe una vía final común de expresión de la disfunción del miocardio. Algunos autores destacan la diferencia clínica entre insuficiencia sistólica en comparación con la diastólica, pero muchos pacientes muestran disfunción de la fuerza contráctil y de la relajación/llenado ventricular. Como consecuencia, hay interrelación de ambos procesos fisiológicos; por ejemplo, la rapidez y la duración del llenado diastólico de LV reciben influencia directa de la disminución de la potencia contráctil sistólica. Las definiciones siguientes son útiles para contar con una estructura conceptual que describa este síndrome clínico:

Insuficiencia cardiaca congestiva es el estado fisiopatológico en que el corazón es incapaz de expulsar (bombear) sangre con la rapidez suficiente para satisfacer las necesidades de los tejidos metabolizadores o realiza tal función sólo con una presión de llenado mayor.

La *insuficiencia cardiaca* es un complejo de síntomas (fatiga, disnea y congestión), que provienen del riego inadecuado de tejidos durante el ejercicio y, a menudo, de la retención de líquido. Su causa primaria es la disminución de la capacidad del corazón para llenar o vaciar de forma adecuada el ventrículo izquierdo.

Cabe considerar la CHF como un cuadro en que la incapacidad del corazón para generar el gasto anterógrado correcto, con presiones normales de llenado telediastólico, origina un síndrome clínico de disminución de tolerancia al ejercicio, con congestión venosa pulmonar y sistémica. La CHF acompaña a innumerables cuadros cardiovasculares, como arteriopatía coronaria, infarto del miocardio y muerte súbita de origen cardiaco.

Las anomalías de la estructura y la función del miocardio que caracterizan a la CHF suelen ser irreversibles; tales cambios "angostan" los límites del volumen telediastólico, que son compatibles con la función cardiaca normal. La CHF es de modo predominante un trastorno crónico, pero los cambios leves en el estado hemodinámico de la persona (p. ej., incremento del volumen circulante por una gran ingestión de sodio con los alimentos; mayor presión sistémica por incumplimiento de la farmacoterapia) suelen causar la descompensación clínica aguda.

Por lo expresado, no cabe la sorpresa de que en el tratamiento de la CHF, durante muchos años se haya utilizado diuréticos para controlar la sobrecarga volumétrica y el empeoramiento resultante en la función del LV. Otras farmacoterapias comprobadas intentan modificar la tensión parietal ventricular, el eje de renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático para disminuir la remodelación ventricular patológica, aplacar la evolución de la enfermedad y mejorar la supervivencia en sujetos elegidos, con CHF intensa y una fracción de expulsión baja del LV. En la figura 28-1, se muestra una revisión general de los sitios de acción de las principales clases de fármacos usados a menudo para mejorar la hemodinámica del corazón y su función, por medio de la disminución de la precarga y la poscarga y la intensificación del inotropismo (es decir, la contractilidad del miocardio).

DIURÉTICOS

Los diuréticos disminuyen el volumen de líquido extracelular y la presión de llenado ventricular (o "precarga"). Los pacientes con CHF suelen "funcionar" dentro de una fase de "estabilidad" de la curva de *Frank-Starling* (figura 28-2) y por ello surge en tales situaciones la reducción progresiva de la precarga,

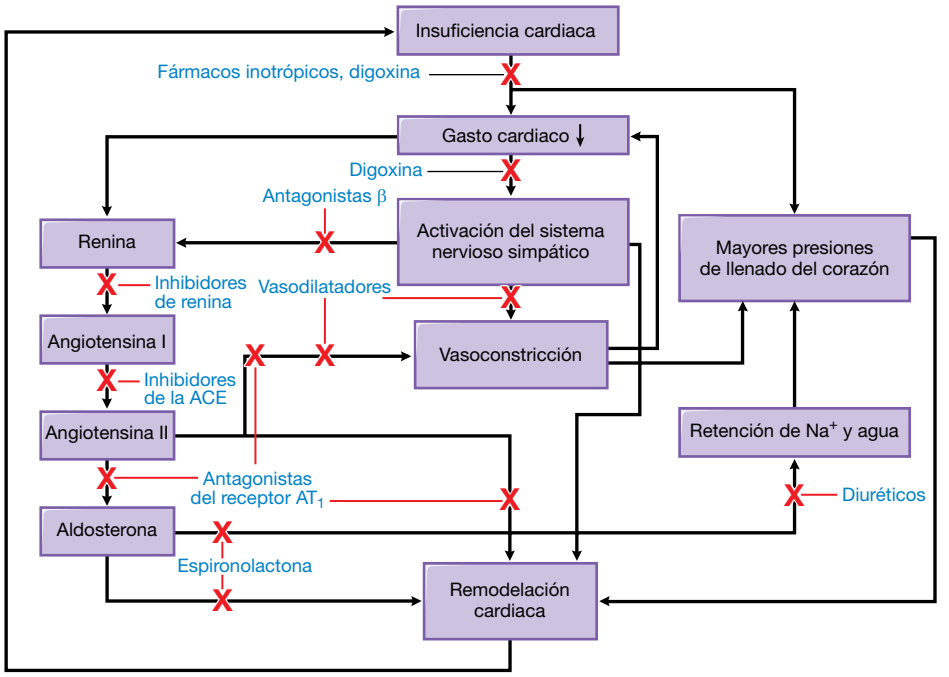


Figura 28-1 *Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca y principales sitios de acción de fármacos*. La insuficiencia cardiaca congestiva se acompaña de respuestas neurohormonales compensadoras que incluyen la activación del sistema nervioso simpático y del eje de renina-angiotensina-aldosterona. El aumento de la poscarga ventricular, causado por vasoconstricción generalizada y dilatación de las cavidades deprime la función sistólica. Además, la mayor poscarga y los efectos directos de la angiotensina y la norepinefrina en el miocardio ventricular originan la remodelación patológica, que se caracteriza por dilatación progresiva de las cavidades y pérdida de la función contráctil. Los fármacos decisivos contra la insuficiencia cardiaca y sus puntos de acción se presentan en el esquema. ACE, enzima convertidora de angiotensina; AT_1, receptor, receptor de angiotensina tipo 1.

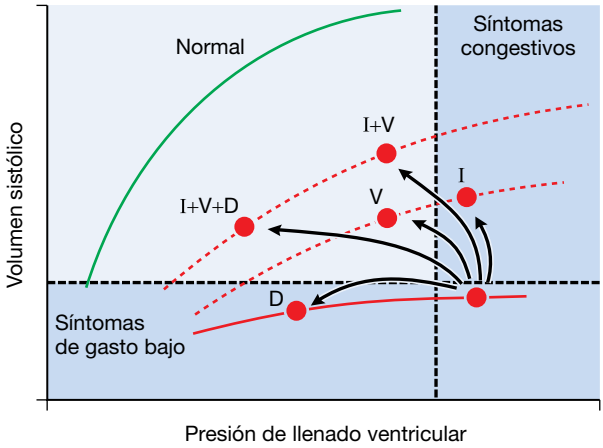


Figura 28-2 *Respuestas hemodinámicas a las intervenciones farmacológicas en la insuficiencia cardiaca.* Las relaciones entre la presión de llenado diastólico (precarga) y el volumen sistólico (rendimiento ventricular) se ilustran en el caso del corazón normal (*línea verde*; relación de Frank-Starling) y en el de un sujeto con insuficiencia cardiaca causada por disfunción sistólica predominante (*línea roja*). Se destaca que los fármacos inotrópicos positivos (I), como los cardioglucósidos o la dobutamina, hacen que los pacientes estén situados en un punto más alto de la curva de función ventricular (*línea de guiones inferior*) con lo cual aumenta el trabajo del corazón respecto de un nivel particular de presión de llenado ventricular. Los vasodilatadores (V), como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o el nitroprusiato hacen que los pacientes se desplacen a zonas de curvas con mejor función ventricular, en tanto disminuyen las presiones de llenado cardiaco. Los diuréticos (D) mejoran los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva al hacer que los pacientes se desplacen a zonas con menores presiones de llenado cardiaco, en la misma curva de función ventricular.

sin que disminuya el gasto cardiaco. Sin embargo, la natriuresis sostenida y la declinación rápida del volumen intravascular o ambos fenómenos pueden "desplazar" el perfil de la persona hacia la izquierda en la curva de Frank-Starling y, como resultado, se genera un decremento no deseado en el gasto cardiaco. De ese modo, la diuresis excesiva es un fenómeno contraproducente que es consecuencia de la *sobreactivación* neurohormonal recíproca, surgida de la depleción volumétrica. Por esa razón, es preferible no usar diuréticos en sujetos con disfunción asintomática de LV y administrar únicamente la dosis mínima necesaria para conservar la euvolemia en quienes tienen síntomas de hipervolemia. A pesar de la eficacia de los diuréticos tiazídicos o con acción en el asa de Henle para controlar los síntomas congestivos y mejorar la capacidad ergonómica, su utilización no conlleva disminución alguna de la mortalidad de la CHF.

Restricción de sodio (Na^+) en la dieta. Es importante recomendar a todo paciente con disfunción importante desde el punto de vista clínico del LV, sea cual sea su situación sintomática, que limite la ingestión de sodio en alimentos de 2 a 3 g/día. Pocas veces se necesita una mayor restricción, la cual puede ser contraproducente, porque a veces ocasiona hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica si se combina con la administración de diuréticos con acción en el asa de Henle.

Diuréticos de asa. La furosemida, la bumetanida y la torsemida se utilizan de manera amplia en el tratamiento de la CHF. Ante el riesgo cada vez mayor de ototoxicidad, se recomienda el uso de ácido etacrínico sólo para personas con alergias a las sulfonamidas o que no toleran otras opciones. Los diuréticos con acción en el asa de Henle inhiben una proteína de transporte iónico específica, el cotransportador unidireccional Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana apical de las células epiteliales de la rama ascendente del asa de Henle, para incrementar la llegada de sodio y líquido a la zona de segmentos distales de la nefrona (capítulo 25). Los fármacos de esta categoría también intensifican la secreción de K^+ sobre todo en presencia de mayores concentraciones de aldosterona, situación típica en la CHF.

La biodisponibilidad de la furosemida después de ingerida varía de 40 a 70%. Se necesitan a menudo grandes concentraciones del fármaco para desencadenar la diuresis en sujetos con síntomas que empeoran o en aquéllos con deficiente absorción en el tubo digestivo, como puede ocurrir en individuos fuertemente hipervolémicos con edema intestinal inducido por CHF. A diferencia de ello, la biodisponibilidad después de la ingestión de bumetanida y torsemida es > 80% y, como consecuencia, los dos fármacos se absorben con mayor uniformidad, pero son más costosos. La furosemida y la bumetanida son medicamentos de acción breve y la retención de sodio como fenómeno de rebote que se observa con las concentraciones del fármaco que no alcanzan el equilibrio dinámico, hacen que las dosis mayores de dos veces al día constituyan una estrategia terapéutica aceptable cuando se usan tales productos, a condición de que el médico evalúe todos los días el peso corporal y la concentración de electrólitos en sangre.

Diuréticos tiazídicos. La monoterapia con diuréticos tiazídicos tiene escasa utilidad en la CHF. Sin embargo, la combinación con los diuréticos que actúan en el asa de Henle suele ser eficaz en personas que no reaccionan a los diuréticos de asa solos. Los diuréticos tiazídicos actúan a nivel del cotransportador de Na^+Cl^- en el túbulo contorneado distal (capítulo 25) y ocasionan una pérdida mayor de potasio (K^+), con base en la disminución del volumen de líquido, en comparación con los diuréticos con acción en el asa de Henle.

Diuréticos ahorradores de K⁺. Los diuréticos con estas características (capítulo 25) inhiben los conductos de sodio de la membrana apical en las células epiteliales del riñón (como amilorida, triamtereno) o son antagonistas del receptor de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) (como la canrenona [no se distribuye comercialmente en Estados Unidos], espironolactona y eplerenona). En conjunto, los fármacos de esta categoría son diuréticos débiles, pero se han usado para obtener la reducción volumétrica con escasa pérdida de potasio y magnesio.

Diuréticos en la práctica clínica. La mayor parte de los pacientes con CHF necesita recibir un diurético con acción en el asa de Henle por largo tiempo para conservar la euvolemia. En aquéllos con retención de líquidos manifiesta clínicamente, por lo regular se comienza el uso de furosemida con una dosis de 40 mg una o dos veces al día, misma que se aumenta hasta que se logra diuresis adecuada. A veces se necesita una dosis inicial mayor en individuos con CHF e hiperazoemia avanzada. Es importante medir de manera seriada los electrólitos séricos y la función renal. En caso de haber hipopotasemia por el tratamiento, se puede corregir mediante los complementos orales o intravenosos de K^+ o al agregar un diurético que ahorre dicho ion.

Diuréticos en el paciente descompensado. En personas con CHF descompensada en quienes está justificada la hospitalización, se puede necesitar para lograr la diuresis expedita, la administración intravenosa repetitiva en bolo o el goteo constante (venoclisis) ajustado para obtener la respuesta buscada. Se comienza la típica infusión en goteo continuo de furosemida, con la inyección directa de 40 mg (bolo) para seguir con una velocidad constante de 10 mg/h, con incrementos cuando se necesita. Si disminuye el riego renal, es posible intensificar la eficacia de los fármacos con la administración conjunta de medicamentos que aumentan el gasto cardiaco (como *dobutamina*).

Resistencia a diuréticos (cuadro 28-1). El incremento compensador en la resorción de sodio por los túbulos renales quizás impida la diuresis eficaz si la administración es diaria; como consecuencia, puede justificarse el acortamiento de los intervalos entre una dosis y otra de diurético. En casos avanzados de CHF se necesita a veces la valoración de las presiones de llenado intracardiaco y del gasto cardiaco por medio de técnicas con penetración corporal para diferenciar entre el volumen intravascular menor como consecuencia de diuresis demasiado intensiva, en comparación con estados de bajo gasto cardiaco. Otros factores pueden contribuir a la resistencia a los diuréticos (cuadro 28-1).

Consecuencias metabólicas del tratamiento con diuréticos. En lo que se refiere al uso de diuréticos en la CHF, los efectos secundarios más importantes corresponden a las anomalías electrolíticas que incluyen hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica.

Antagonistas del receptor A_1 de adenosina. Los antagonistas de esta categoría pueden constituir parte de una estrategia terapéutica de protección renal para casos en que aumenta la pérdida volumétrica en la CHF descompensada. La adenosina es secretada por la mácula densa en las arteriolas renales en reacción a incrementos (inducidos por diuréticos) en las concentraciones de flujo tubular de Na^+ y Cl^-; lo anterior origina aumento de la resorción de Na^+ como un mecanismo contrarregulador de la pérdida volumétrica (capítulo 26). La resorción del Na^+, además de la constricción de la arteriola renal inducida por adenosina, al parecer causa (en parte) las complicaciones usuales del uso de diuréticos en enfermos de CHF descompensada, en particular la hiperazoemia prerrenal. La acción de la adenosina

Cuadro 28-1

Causas de resistencia a los diuréticos en la insuficiencia cardiaca.

Falta de cumplimiento del régimen médico; ingestión excesiva de sodio con los alimentos.
Disminución del riego sanguíneo renal y de la filtración glomerular a causa de:
- *Depleción excesiva del volumen vascular e hipotensión por el tratamiento excesivo con diuréticos o vasodilatadores.*
- *Disminución del gasto cardiaco por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, arritmias u otras causas cardiacas primarias.*
- *Reducción selectiva de la presión de riego glomerular después de comenzar la administración de inhibidores de la ACE (o de aumentar sus dosis).*

Uso de antiinflamatorios no esteroideos.
Alteraciones renales primarias (como émbolos de colesterol, estenosis de arteria renal, nefritis intersticial causada por fármacos, uropatía obstructiva).
Disminución o deficiencia de la absorción de diuréticos por edema de la pared intestinal y menor flujo sanguíneo a vísceras.

en la mácula densa y las células yuxtaglomerulares (granulosas) sugiere otros efectos de los antagonistas de A_1 en el sistema de renina-angiotensina (figura 26-3). La administración de los antagonistas de A_1 *KW-3902* (rolofilina) o *BG9179* (naxifilina) a enfermos con CHF descompensada que recibían desde antes diuréticos con acción en el asa de Henle, se acompañó de un aumento en la disminución volumétrica, mejoría de la función renal y uso de menores dosis de diuréticos; sin embargo, un estudio en seres humanos, no demostró beneficios importantes del primer fármaco en individuos con CHF y se interrumpió en el año de 2009 el estudio del progreso clínico del mismo. Hoy día, en Estados Unidos, no se distribuyen comercialmente los antagonistas de A_1.

ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA Y RESULTADOS CLÍNICOS

La disfunción sistólica del LV disminuye el flujo sanguíneo de los riñones y origina hiperactivación del eje de renina-angiotensina-aldosterona, lo cual puede aumentar las concentraciones de aldosterona plasmática circulante 20 veces por arriba de lo normal en la insuficiencia CHF. Las acciones fisiopatológicas de la hiperaldosteronemia son heterogéneas (cuadro 28-2) y van más allá de la retención de sodio y líquidos; sin embargo, no se ha dilucidado el mecanismo preciso por el cual el bloqueo del receptor de aldosterona mejora el pronóstico en CHF.

Los antagonistas del receptor de aldosterona en combinación con la administración del inhibidor de ACE han generado efectos beneficiosos en estudios en seres humanos. En enfermos de CHF con una fracción de expulsión pequeña del LV, la administración de *espironolactona* a razón de 25 mg/día disminuyó casi 30% la mortalidad (por insuficiencia cardiaca progresiva o muerte repentina de origen cardiaco) y los pacientes se hospitalizaron por CHF con menor frecuencia que el grupo placebo. El tratamiento se toleró de manera adecuada; no obstante, 10% de los varones manifestó ginecomastia y 2% de todos los enfermos terminó por mostrar hiperpotasiemia profunda (> 6.0 mEq/L).

VASODILATADORES ORALES

A pesar de que se han sintetizado numerosos dilatadores que mejoran los síntomas de CHF, sólo la combinación de *hidralazina-dinitrato de isosorbida*, inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor AT_1 (ARB, *AT_1 receptor blockers*) ha logrado mejorar la supervivencia de forma patente. El uso terapéutico de vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión y de la isquemia del miocardio se considera en detalle en el capítulo 27. El capítulo presente se orienta a la utilización de algunos de los mismos vasodilatadores para tratar CHF sobre todo por su capacidad de disminuir la precarga y la poscarga (cuadro 28-3).

NITROVASODILATADORES. Los fármacos de esta categoría son *donantes de óxido nítrico (NO)* que activa la guanilato ciclasa soluble en células de músculo liso en vasos, lo cual ocasiona la dilatación de estos últimos. A diferencia del *nitroprusiato* que es convertido en NO$^{\bullet}$ por citorreductores, como el glutatión, la *nitroglicerina* y otros nitratos orgánicos experimentan una biotransformación enzimática más compleja hasta la forma de NO$^{\bullet}$ o *S*-nitrosotioles bioactivos. Las actividades de las enzimas y los cofactores específicos necesarios para dicha biotransformación al parecer difieren con cada órgano "efector" e incluso en diferentes lechos vasculares dentro de un órgano particular.

Nitratos orgánicos. Los nitratos de este tipo se pueden obtener en diversas presentaciones que incluyen tabletas de *nitroglicerina* de acción rápida o pulverizador para administración sublingual; compuestos orales de acción corta, como el *dinitrato de isosorbida*; fármacos orales de acción prolongada, como el *mononitrato de isosorbida*; preparados tópicos, como la pomada de nitroglicerina y parches transdérmicos, así como la nitroglicerina intravenosa. La acción principal de todos los preparados en caso de CHF es disminuir la presión de llenado de LV; lo anterior ocurre en parte al aumentar la capacitancia venosa periférica, lo cual reduce la precarga. Entre los efectos adicionales de

Cuadro 28-2

Acciones posibles de la aldosterona en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

MECANISMO	EFECTO FISIOPATOLÓGICO
Incremento de la retención de Na^+ y agua.	Edema, incremento de las presiones de llenado cardiaco.
Pérdida de K^+ y Mg^{2+}.	Arritmogénesis y riesgo de muerte súbita de origen cardiaco.
Menor captación de NE por el miocardio.	Potenciación de los efectos de NE; remodelamiento del miocardio y arritmogénesis.
Disminución de la sensibilidad de barorreceptores.	Decremento de la actividad parasimpática y peligro de muerte súbita de origen cardiaco.
Fibrosis miocárdica; proliferación de fibroblastos.	Remodelación y disfunción ventriculares.
Alteraciones en la expresión del conducto de Na^+.	Mayor excitabilidad y contractilidad de los miocardiocitos.

Cuadro 28-3

Fármacos vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

CLASE DE FÁRMACO	EJEMPLOS	MECANISMOS DE ACCIÓN VASODILATADORA	DISMINUCIÓN DE LA PRECARGA	DISMINUCIÓN DE LA POSCARGA
Nitratos orgánicos	Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida	Vasodilatación mediada por NO	+++	+
Donadores de NO	Nitroprusiato	Vasodilatación mediada por NO	+++	+++
Inhibidores de la ACE	Captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo	Inhibición de la generación de AngII, ↓ de la degradación de BK	++	++
Antagonistas del receptor AngII	Losartán, candesartán	Bloqueo de receptores AT_1	++	++
Inhibidores de PDE	Milrinona, inamrinona	Inhibición de la degradación de AMP cíclico	++	++
Agonista de conducto de K^+	Hidralazina	Se desconoce	+	+++
	Minoxidilo	Hiperpolarización de células de músculo liso de los vasos	+	+++
Antagonistas α_1	Doxazosina, prazosina	Bloqueo selectivo del receptor adrenérgico α_1	+++	++
Antagonistas α no selectivos	Fentolamina	Bloqueo no selectivo del receptor adrenérgico α	+++	+++
Antagonistas β/α_1	Carvedilol, labetalol	Bloqueo selectivo del receptor adrenérgico α_1	++	++
Antagonistas del conducto de Ca^{2+}	Amlodipina, nifedipina, felodipina	Inhibición de los conductos de Ca^{2+}	+	+++
Agonistas β	Isoproterenol	Estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 de vasos	+	++

Ang II, angiotensina II; AT_1, receptor de angiotensina II tipo 1; NO, óxido nítrico; ACE, enzima convertidora de angiotensina; PDE, [nucleótido cíclico] fosfodiesterasa; BK, bradicinina.

los nitratos orgánicos están la disminución de la resistencia vascular pulmonar y sistémica y la dilatación de arterias coronarias, con lo cual se intensifica la función ventricular sistólica y diastólica al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Tales efectos fisiológicos beneficiosos se manifiestan como mejoría de la capacidad ergonómica y disminución de los síntomas de CHF. Sin embargo, los fármacos mencionados no influyen de modo sustancial en la resistencia vascular sistémica y la *tolerancia farmacológica* frena su utilidad con el paso del tiempo. Los nitratos orgánicos suelen utilizarse junto con otros vasodilatadores (p. ej., la *hidralazina*) para mejorar la eficacia clínica.

Tolerancia a nitratos. *Ésta puede limitar la eficacia a largo plazo de los fármacos de esta categoría en el tratamiento de la CHF. Se permite a veces que disminuyan las concentraciones de nitrato en sangre hasta niveles insignificantes durante seis a ocho horas cada día (como mínimo)* (capítulo 27). Los enfermos con ortopnea recurrente o disnea nocturna paroxística, por ejemplo, pueden beneficiarse del consumo nocturno de nitratos. De forma similar, el tratamiento conjunto con hidralazina puede disminuir la tolerancia a nitratos, por el efecto antioxidante que reduce la formación de superóxido y, con ello, el aumento de las concentraciones de óxido nítrico biodisponibles.

VASODILATADORES PARENTERALES

Nitroprusiato sódico. El nitroprusiato sódico es un donador directo de NO y vasodilatador potente eficaz para disminuir la presión de llenado ventricular y la resistencia vascular sistémica (figura 28-3). Su acción comienza rápidamente (dos a cinco minutos) porque dicho compuesto se metaboliza de manera rápida hasta la forma de óxido nítrico.

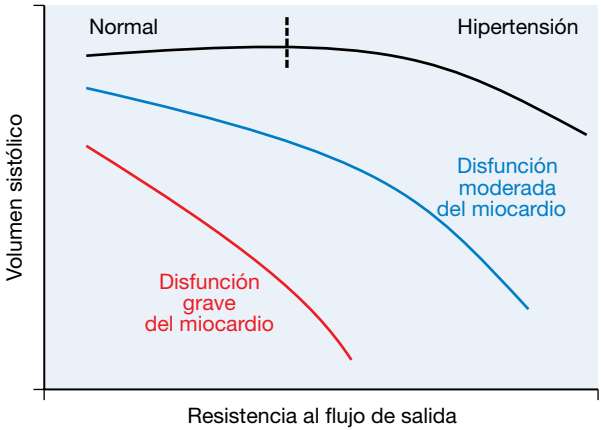


Figura 28-3 *Relación entre la resistencia al flujo de salida ventricular y el volumen sistólico en individuos con disfunción ventricular sistólica.* El incremento de la resistencia al flujo de salida ventricular que es el factor determinante de la poscarga, ejerce escaso efecto en el volumen sistólico en el corazón normal como lo ilustra la curva relativamente plana. A diferencia de ello, en pacientes con disfunción ventricular sistólica el incremento de la resistencia al flujo de salida suele acompañarse de una disminución neta en el volumen sistólico. Al surgir la disfunción ventricular más grave, la curva asume una posición más inclinada. A causa de tal relación, el decremento de la resistencia vascular sistémica (un componente de la resistencia al flujo de salida) en reacción con un vasodilatador arterial puede incrementar de modo notable el volumen sistólico en sujetos con disfunción intensa del miocardio. El incremento resultante del volumen sistólico puede ser suficiente para superar el decremento de la resistencia vascular sistémica y así se evita la disminución de la presión arterial sistémica. (Adaptada con autorización de Cohn y Franciosa, 1977.)

El nitroprusiato es eficaz para el tratamiento de individuos en estado crítico con CHF, que muestran mayor resistencia vascular sistémica o complicaciones mecánicas después de infarto agudo del miocardio (como insuficiencia mitral o cortocircuitos de izquierda a derecha inducidos por una comunicación interventricular). Incrementa el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo por riñones, lo cual mejora la filtración glomerular y la eficacia de los diuréticos. El efecto secundario más común del nitroprusiato es la hipotensión. La disminución excesiva de la prensión arterial sistémica puede limitar o impedir que mejore el flujo sanguíneo renal en personas con la disfunción contráctil más intensa de ventrículo izquierdo.

El cianuro que se produce durante la biotransformación del nitroprusiato se metaboliza rápidamente en el hígado hasta la forma de tiocianato, el cual luego se excreta a través de los riñones. Pocas veces surgen efectos tóxicos del tiocianato, el cianuro o ambos compuestos, pero pueden aparecer en caso de insuficiencia hepatorrenal o después de periodos prolongados de administrar altas dosis del fármaco por venoclisis (capítulo 27). Los síntomas típicos comprenden dolor abdominal sin explicación, cambios del estado mental, convulsiones y acidosis láctica. Otra complicación poco común es la metahemoglobinemia, la cual depende de la oxidación de la hemoglobina por el óxido nítrico.

Nitroglicerina intravenosa. Ésta es donadora de NO vasoactivo que se utiliza en las unidades de cuidados intensivos. A diferencia del nitroprusiato, ella es relativamente selectiva y actúa en los vasos venosos de capacitancia, en particular con infusión a velocidades bajas. En la CHF, la nitroglicerina intravenosa se utiliza más en el tratamiento de la disfunción de LV por isquemia aguda del miocardio. El fármaco por vía parenteral también se utiliza para tratar la miocardiopatía no isquémica cuando se busca la reducción expedita de la presión de llenado de LV. Con velocidades mayores de infusión, el fármaco también puede disminuir la resistencia arterial sistémica. La administración de nitroglicerina puede frenarse mediante reacciones, como la cefalea y la tolerancia a nitratos; esta última puede superarse de forma parcial con incrementos de la dosis.

Hidralazina. La hidralazina es un vasodilatador directo del cual no se conoce en detalle su mecanismo de acción. Es un antihipertensor eficaz (capítulo 27), en particular si se le combina con medicamentos que aplacan los incrementos compensadores del tono simpático y la retención de sodio y agua. En la CHF, la hidralazina aminora la poscarga derecha y del LV al reducir la resistencia vascular pulmonar y sistémica; lo anterior hace que aumente el volumen sistólico anterógrado y aminore la tensión parietal ventricular en la sístole. El fármaco al parecer también tiene una moderada actividad inotrópica positiva "directa" en el músculo cardiaco, de manera independiente de los efectos de disminución de la poscarga. La hidralazina es eficaz para reducir la resistencia de los vasos del riñón e incrementar el flujo sanguíneo por dicho órgano. Suele utilizarse en sujetos con CHF con disfunción renal que no toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*). La combinación de la hidralazina con dinitrato de isosorbida reduce la mortalidad por CHF en sujetos con disfunción sistólica. El fármaco

logra mejoría hemodinámica adicional en pacientes en fase avanzada de CHF (con nitratos o sin ellos), que habían recibido las dosis corrientes del inhibidor de la ACE, digoxina y diuréticos.

La biodisponibilidad después de ingerida y la farmacocinética de la hidralazina no se alteran de modo notable en casos de CHF, salvo que existan congestión hepática intensa o deficiencia de riego sanguíneo. De forma típica, se comienza su uso con una dosis de 10 a 25 mg tres o cuatro veces al día, que se aumenta hasta un máximo de 100 mg tres o cuatro veces al día, según se tolere. Con dosis totales diarias > 200 mg, el fármaco conlleva un mayor riesgo de ocasionar efectos similares a los del lupus.

Se conocen algunas consideraciones importantes en la utilización de la hidralazina. En primer lugar, los inhibidores de la ACE al parecer son mejores que ella para reducir la tasa de mortalidad en casos graves de CHF. En segundo lugar, son frecuentes los efectos secundarios, que obligan a ajustes de dosis en un cuadro de abstención de la hidralazina. Los efectos secundarios lupoides que acompañan al uso de este fármaco son relativamente raros y es posible que su frecuencia sea mayor en pacientes ocasionales con fenotipo de "acetiladores lentos" (capítulo 27). Por último, es un fármaco que debe ingerirse tres o cuatro veces al día y, en algunos enfermos de CHF, quizá sea difícil cumplir esta indicación, pues muy a menudo ellos reciben de manera simultánea múltiples medicamentos.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA REGULACIÓN NEUROHORMONAL: EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA

ANTAGONISTAS DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. Este eje interviene de manera sustancial en la fisiopatología de la CHF (figura 28-4).

La AngII es un vasoconstrictor arterial potente y un mediador importante de la retención de Na^+ y agua a través de sus acciones en la presión de filtración glomerular y la secreción de aldosterona. La AngII también regula la liberación de catecolaminas por parte de la médula suprarrenal y las estructuras nerviosas, es arritmógena, estimula la hiperplasia vascular y la hipertrofia del miocardio e induce la apoptosis de los miocitos. Como consecuencia, la disminución de los efectos de la AngII constituye el elemento básico del tratamiento de la CHF.

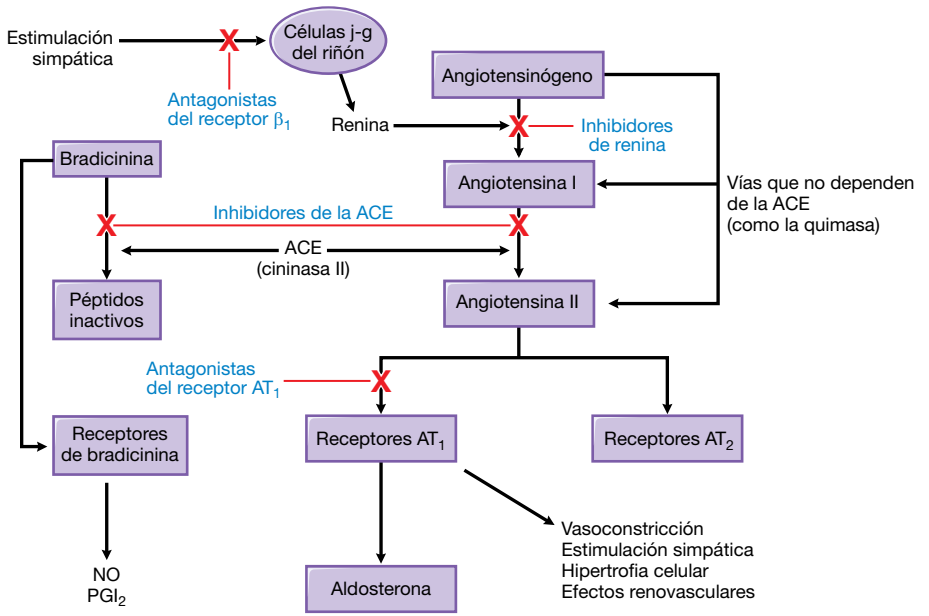


Figura 28-4 *Eje de renina-angiotensina-aldosterona.* La renina, excretada en respuesta a la estimulación adrenérgica de las células yuxtaglomerulares (j-g) o de la granulosa del riñón, desdobla el angiotensinógeno plasmático para producir angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina (ACE) cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II (AngII). Casi todos los efectos biológicos conocidos de AngII son mediados por el receptor de angiotensina de tipo 1 (AT_1). En general, el receptor AT_2 al parecer antagoniza los efectos de AngII que son mediados por activación de la vía AT_1. AngII también puede ser generada por vías que no dependen de ACE; tales vías y posiblemente la inhibición incompleta de la ACE de los tejidos puede explicar la persistencia de AngII en personas que reciben inhibidores de la ACE. La inhibición de la ACE disminuye la degradación de bradicinina y con ello incrementa sus concentraciones y sus efectos biológicos, que incluyen la generación de NO y PGI_2. La bradicinina puede mediar algunos de los efectos biológicos de los inhibidores de ACE.

Los inhibidores de la ACE suprimen la producción de AngII (y de aldosterona), aminoran la actividad del sistema nervioso simpático y potencian los efectos de los diuréticos en la CHF. Sin embargo, las concentraciones de AngII suelen retornar a los valores iniciales después del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la ACE (capítulo 26); ello se debe en parte a la producción de AngII por acción de enzimas que no dependen de ACE. Dicho "escape" de AngII sugiere que tal vez otros mecanismos contribuyan a los beneficios clínicos de los inhibidores de la ACE en la CHF. La ACE es idéntica a la cininasa II que degrada la bradicinina y otras cininas que estimulan la producción de NO, GMP cíclico (cGMP) y eicosanoides vasoactivos; se oponen a la proliferación de las células de músculo liso vasculares inducida por AngII y de fibroblastos cardiacos e inhiben el depósito desfavorable de matriz extracelular.

Los inhibidores de la ACE son vasodilatadores arteriales preferentes. Las disminuciones mediadas por los inhibidores de dicha enzima en la poscarga del LV hacen que aumente el volumen sistólico y el gasto cardiaco. El tratamiento de forma característica no modifica la frecuencia cardiaca, a menudo a pesar de disminuciones de la presión arterial sistémica, respuesta que tal vez sea consecuencia de la menor actividad del sistema nervioso simpático por inhibición de la ACE. Casi todos los efectos clínicos de AngII son mediados por AT_1 receptor de angiotensina, en tanto que la activación del receptor de AT_2 al parecer "equilibra" los efectos biológicos anterógrados de la estimulación del receptor AT_1. Por la mayor especificidad de moléculas efectoras ("blanco"), los antagonistas del receptor AT_1 bloquean con mayor eficacia las acciones de AngII, que los inhibidores de ACE. Además, la mayor concentración de AngII circulante, que es consecuencia del bloqueo del receptor AT_1, aumenta relativamente la activación del receptor AT_2. A diferencia de los inhibidores de ACE, los antagonistas de AT_1 no influyen en el metabolismo de la bradicinina (véase la sección siguiente).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado los inhibidores de la ACE, como captoprilo, enalaprilo, riniprilo, lisinoprilo, quinaprilo, trandolaprilo y fosinoprilo (capítulo 26), para tratar la CHF. Los datos de innumerables investigaciones en seres humanos respaldan la inhibición de la ACE en el tratamiento de la CHF de cualquier intensidad, que incluyen los de la disfunción del LV asintomática.

El tratamiento con inhibidores de la ACE se inicia casi siempre con dosis pequeñas (como 6.25 mg de captoprilo, 5 mg de lisinoprilo) para evitar la hipotensión yatrógena. Las dosis de dichos inhibidores por costumbre se incrementan en el curso de días en sujetos hospitalizados o de semanas en pacientes fuera del hospital con medición seriada de la presión arterial, los electrólitos séricos y las concentraciones de creatinina. En pacientes con CHF y disminución del flujo sanguíneo renal, los inhibidores de la ACE entorpecen la autorregulación de la presión de riego glomerular, lo cual refleja su efecto selectivo en el tono arteriolar eferente (en comparación con el aferente). En el caso de insuficiencia renal aguda o disminución de la filtración glomerular > 20%, habrá que disminuir las dosis de los inhibidores o interrumpir su uso.

Efectos adversos de los inhibidores de la ACE. El incremento de las concentraciones de bradicinina que surge con los inhibidores de la ACE se acompaña de angioedema, un efecto secundario que puede ser letal; cuando esto ocurre, está indicada la interrupción inmediata y permanente de *todos* los inhibidores de este tipo. Es frecuente una tos seca característica, proveniente del mismo mecanismo y, en este caso, suele curarse al sustituir el inhibidor de la ACE por el antagonista del receptor AT_1. Con la utilización del inhibidor de la ACE es frecuente un incremento pequeño en los niveles de potasiemia; éste puede ser sustancial en individuos con disfunción renal o en diabéticos con acidosis tubular renal de tipo IV. La hiperpotasemia leve se trata mejor mediante una dieta con poco potasio o con ajuste de la dosis del fármaco.

Inhibidores de la ACE y supervivencia en casos de CHF. En comparación con los otros vasodilatadores, los inhibidores de la ACE al parecer son mejores para disminuir la mortalidad de la CHF. Tales inhibidores prolongan la supervivencia en individuos con CHF causada por disfunción sistólica. Los inhibidores de esta categoría también impiden que surja una disfunción LV importante desde el punto de vista clínico después de infarto agudo del miocardio. Los inhibidores de la ACE al parecer brindan tales beneficios al impedir la remodelación ventricular secundaria que aparece después del infarto. En pacientes asintomáticos con disfunción del LV, los inhibidores de la ACE lentifican la aparición y la evolución de la CHF sintomática.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR AT_1. El antagonismo del receptor AT_1 elimina el "escape" de AngII y aminora la posibilidad de que surjan efectos secundarios mediados por bradicinina, propios de la inhibición de la ACE. El angioedema, aunque es un cuadro clínico raro, se ha señalado con el uso de antagonistas del receptor AT_1. Los antagonistas del receptor AT_1 (ARB) son antihipertensores eficaces y su influencia en la mortalidad en casos de CHF aguda o crónica por disfunción sistólica después de MI agudo es similar a la observada con el tratamiento que utiliza inhibidores de la ACE. Los ARB, por su perfil favorable en cuanto a efectos secundarios, constituyen una alternativa excelente en pacientes con CHF que no toleran los inhibidores mencionados. En el sujeto de edad avanzada, hay mayor probabilidad de que aparezcan hipotensión importante clínicamente, disfunción renal e hiperpotasemia.

No hay certeza de la utilidad de la combinación de un inhibidor de la ACE y la administración de ARB en el tratamiento de la CHF. Con base en la hipótesis de que la eficacia de ARB por lo menos es parte de una consecuencia de las menores concentraciones circulantes de aldosterona, se ha explorado el tratamiento combinado de ARB y un inhibidor del receptor de aldosterona. La combinación ocasiona un incremento notable en la fracción de expulsión del LV y las calificaciones de la calidad de vida en sujetos con CHF por disfunción sistólica tratados durante un año con candesartán (8 mg/día) y espironolactona (25 mg/día), en comparación con los pacientes tratados con candesartán solamente. De momento no se dispone de datos sobre el beneficio en la tasa de mortalidad que conlleva el tratamiento por combinación.

INHIBIDORES DIRECTOS DE RENINA. La sola inhibición farmacológica máxima de ACE tal vez no baste para la atenuación óptima de la disfunción cardiovascular generada por AngII en sujetos con CHF. A ello pueden contribuir algunos mecanismos moleculares:

- Vías independientes de la ACE que facilitan la conversión de AngI ® AngII.
- Supresión de la retroalimentación negativa ejercida por AngII en la secreción de renina por los riñones.

Por lo expuesto, ha tenido gran aceptación la inhibición de la renina para suprimir todavía más la síntesis de AngII en la CHF. La conversión de angiotensinógeno en AngI mediada por renina constituye la primera fase de tipo cinetico-limitante en la cascada bioquímica que genera AngII y aldosterona (figuras 26-1 y 28-4).

El aliskiren es el primer inhibidor directo de renina (oral) que la FDA aprobó en Estados Unidos para utilizar en seres humanos. Las ventajas farmacológicas de tal medicamento en comparación con los prototipos inhibidores directos originales de la renina incluyeron aumento de la biodisponibilidad (2.7%) y semivida plasmática prolongada (~ 23 h). El aliskirén induce una disminución de la actividad de renina plasmática (que depende de la concentración) y de las concentraciones de AngI y AngII que originan disminución de la presión arterial sistémica sin ocasionar notable taquicardia refleja (capítulo 26).

El aliskirén tiene la misma eficacia que un ARB para usarse como fármaco solo contra la hipertensión leve o moderada. Al parecer el fármaco también ejerce efectos beneficiosos en la remodelación del miocardio al disminuir la masa del LV en sujetos hipertensos, lo cual sugiere que la inhibición directa de renina puede atenuar el daño en el órgano objetivo inducido por la hipertensión. En conjunto, tales observaciones aportan pruebas de que las disminuciones de la actividad de renina plasmática (mediadas por aliskirén) y en los niveles circulantes de AngII generan efectos beneficiosos en el aparato cardiovascular en casos de hipertensión. La combinación de aliskirén (150 mg/día) con un agonista del receptor β y un inhibidor de ACE o ARB no generó un incremento importante en los casos de hipotensión o hiperpotasemia, en una cohorte que incluyó de modo predominante enfermos de CHF sintomática con una fracción de expulsión de LV disminuida (~ 30%). Los resultados de tal investigación también demostraron que el aliskirén aminoró de modo notable las concentraciones de proBNP-*N*-terminal, un biomarcador neurohumoral útil clínicamente, de CHF activa. Estos datos confirman que la inhibición de la actividad de renina constituye un "objetivo" potencial importante para mejorar los síntomas y la capacidad funcional en casos de CHF.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA. La disregulación neurohumoral en casos de CHF incluye la secreción anormal de arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopressin*) con lo cual se altera el equilibrio hídrico. La AVP se secreta en la circulación general como reacción a: 1) activación inducida por hipertonicidad sérica, de los osmorreceptores adenohipofisiarios, y 2) disminución percibida en la presión arterial detectada por los barorreceptores en la arteria carótida, el cayado aórtico y la aurícula izquierda (capítulo 25).

La forma activa de la AVP es un péptido de nueve aminoácidos que interactúa con tres subtipos de receptores: V_{1a}, V_{1b} y V_2. La interacción de AVP/receptor V_2 en la membrana basolateral de los conductos colectores renales estimula la síntesis de novo de los conductos hídricos de acuaporina-2 que median la resorción de agua libre y con ello disminuyen la diuresis y, al final, con corrección de la hipertonicidad plasmática. Entre las vías señalizadoras adicionales de tipo celular que son importantes en la fisiopatología de CHF están la vasoconstricción, la "hipertrofia" celular y una mayor agregación plaquetaria mediada por activación de los receptores V_{1a} en las células de músculo liso de los vasos y los miocitos del corazón. Además, la activación de receptores AT_1 centrales mediada por AngII se acompaña de aumento de las concentraciones de AVP en casos de CHF y quizá represente un mecanismo por el cual sea eficaz el uso de antagonistas del receptor AT_1 en el tratamiento clínico de tales pacientes.

Las concentraciones de AVP son casi del doble respecto de lo normal en sujetos con CHF; tal disregulación en la síntesis de AVP en CHF puede comprender la alteración de la sensibilidad del receptor de distensión auricular (que de modo normal es un mecanismo contrarregulador de la secreción de AVP) y la intensificación del tono adrenérgico. Sin embargo, se han observado mayores niveles de AVP en pacientes *asintomáticos* con disminución notable de la función del LV. La CHF puede tener un componente de *reactividad anormal a la vasopresina* y no sólo al exceso de producción de tal sustancia. La infusión de vasopresina en sujetos con CHF disminuye el gasto cardiaco y el volumen sistólico y ocasiona una intensificación excesiva en la resistencia vascular general, presión capilar pulmonar de enclavamiento. A su vez, los antagonistas de V_2 atenúan los efectos fisiopatológicos secundarios de la hipervasopresinemia al disminuir la presión capilar pulmonar de enclavamiento, la presión de la aurícula derecha, así como la

presión sistólica de la arteria pulmonar. Dichos fármacos también restauran y conservan la natremia normal en sujetos con CHF descompensada, pero su uso por tiempo prolongado no se ha ligado de manera convincente a un decremento de los síntomas o la tasa de mortalidad propios de la CHF.

El tolvaptán que se une de preferencia al receptor V_2 y no al receptor V_{1a} (selectividad por receptor ~ 29:1) constituye posiblemente el antagonista de receptor de vasopresina estudiado de modo más amplio en casos de CHF y también se ha aprobado su uso en la hiponatremia. Ante el riesgo de una corrección demasiado rápida de la hiponatremia que origine desmielinización osmótica, habrá que comenzar el uso de tolvaptán sólo en un entorno hospitalario en que sea posible cuantificar de forma seriada y minuciosa las concentraciones de sodio y también considerar las posibles interacciones farmacológicas mediadas por CYP y P-gp (recomendaciones y precauciones del fabricante). El conivaptán, que se utiliza más bien para tratar la hiponatremia y no la CHF en sí, difiere del tolvaptán en que se puede administrar por vía intravenosa, tiene gran afinidad por los receptores V_2 y V_{1a} y su semivida es del doble.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β

La utilización duradera de los simpaticomiméticos se acompaña de mayores tasas de mortalidad por CHF, en tanto que el beneficio en la supervivencia es consecuencia de la administración de antagonistas del receptor β por tiempo prolongado. Estos últimos fármacos (como el *metoprolol*) mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio y reflejan la función del LV en el curso de meses en sujetos con la miocardiopatía dilatada idiopática, con CHF. Las mediciones ecocardiográficas seriadas en pacientes con CHF denotan que inmediatamente después de comenzar la administración del antagonista β, se produce la disminución de la función sistólica, pero surgen recuperación y mejoría más allá de las cifras iniciales en los dos a cuatro meses siguientes.

Mecanismo de acción. No hay una definición completa de los mecanismos por los cuales los antagonistas del receptor β influyen en el pronóstico de los pacientes con CHF. Al evitar la isquemia del miocardio sin influir de modo importante en los electrólitos séricos, los antagonistas mencionados tal vez influyen en la mortalidad, en parte al aminorar la frecuencia de taquiarritmias inestables, a las cuales están particularmente predispuestos los pacientes con CHF. Además, los productos en cuestión pueden influir en la supervivencia al modificar de manera beneficiosa la geometría del LV, de manera específica al reducir el tamaño de la cavidad de dicho ventrículo y aumentar su fracción de expulsión. Por medio de la inhibición de la activación sostenida del sistema nervioso simpático, los fármacos de esa categoría impiden o difieren la evolución de la disfunción contráctil del miocardio al inhibir las señales proliferativas de inadaptación celular en el miocardio, al disminuir la toxicidad del miocardiocito inducida por catecolaminas y aminorar la apoptosis de los miocitos. Los antagonistas del receptor β también inducen la remodelación positiva del LV al aminorar el estrés oxidativo en el miocardio.

Metoprolol. El metoprolol es un antagonista del receptor con selectividad por β_1. La forma de acción breve del producto tiene una semivida cercana a seis horas. La presentación de liberación extendida es suficiente para usar una vez al día. Diversas investigaciones en seres humanos han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento con antagonistas β en la CHF.

Carvedilol. Este fármaco es un antagonista del receptor β no selectivo y un antagonista α_1 selectivo que en Estados Unidos la FDA aprobó para tratar la CHF leve a grave. En estudios en seres humanos, la administración de 25 mg de carvedilol dos veces al día ocasionó una disminución de 65% de la mortalidad de todas las causas, de manera independiente a la edad, el género, el origen de la CHF o la fracción de expulsión del LV. El beneficio en la tasa de mortalidad y la mejoría de la fracción de expulsión del LV dependieron de la concentración de carvedilol. La capacidad ergonómica (la prueba de 6 min de marcha) no mejoró con el carvedilol, pero al parecer su utilización lentificó la evolución de la CHF en un subgrupo de personas con buena capacidad ergométrica y síntomas leves en la valoración inicial.

USO CLÍNICO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β EN CHF

Los datos de sujetos con CHF crónica leve a moderada confirman que los antagonistas del receptor β mejoran los síntomas propios de la enfermedad, el lapso de hospitalización y las tasas de mortalidad. Con base en ello, se recomienda utilizar dichos fármacos en sujetos con una fracción de expulsión del LV < 35% y que pertenecen a la clase II o III de la NYHA junto con un inhibidor de la ACE o un antagonista del receptor AT_1 y diuréticos, según sean necesarios, para paliar los síntomas.

No hay certeza de la utilidad de los antagonistas del receptor β en la CHF grave o en las circunstancias que privan en la descompensación clínica aguda. De manera semejante, tampoco se ha valorado de forma sistemática la utilidad del bloqueo β en personas con disfunción asintomática del LV. Las características farmacológicas totalmente heterogéneas (como selectividad del receptor, farmacocinética) de medicamentos específicos intervienen para anticipar la eficacia global de un antagonista particular del receptor β. El tratamiento con este último tipo de fármacos por costumbre se comienza con dosis muy pequeñas, por lo regular menos de la décima parte de la dosis final preestablecida y se ajusta con incrementos.

CARDIOGLUCÓSIDOS

Los beneficios de los cardioglucósidos en CHF suelen atribuirse a:

- Inhibición de la Na^+, K^+-ATPasa de membrana plasmática en los miocitos.
- Efecto inotrópico positivo en el miocardio en insuficiencia.
- Supresión de la respuesta ventricular rápida en la fibrilación auricular que surge en CHF.
- Regulación de los efectos nocivos anterógrados de la hiperactivación del sistema nervioso simpático.

Mecanismo del efecto inotrópico positivo. Con la despolarización del miocardiocito (figura 28-5) penetra Ca^{2+} en la célula a través del conducto de Ca^{2+} de tipo L e induce la liberación del ion almacenado desde el retículo sarcoplásmico a través del receptor de rianodina (RyR, *ryanodine receptor*); la liberación de Ca^{2+} inducida por el mismo ion incrementa el nivel de Ca^{2+} citosólico activo para interactuar con las proteínas contráctiles del miocito, lo cual al final intensifica la fuerza de contracción del miocardio. Durante la repolarización y la relajación del miocito, el Ca^{2+}

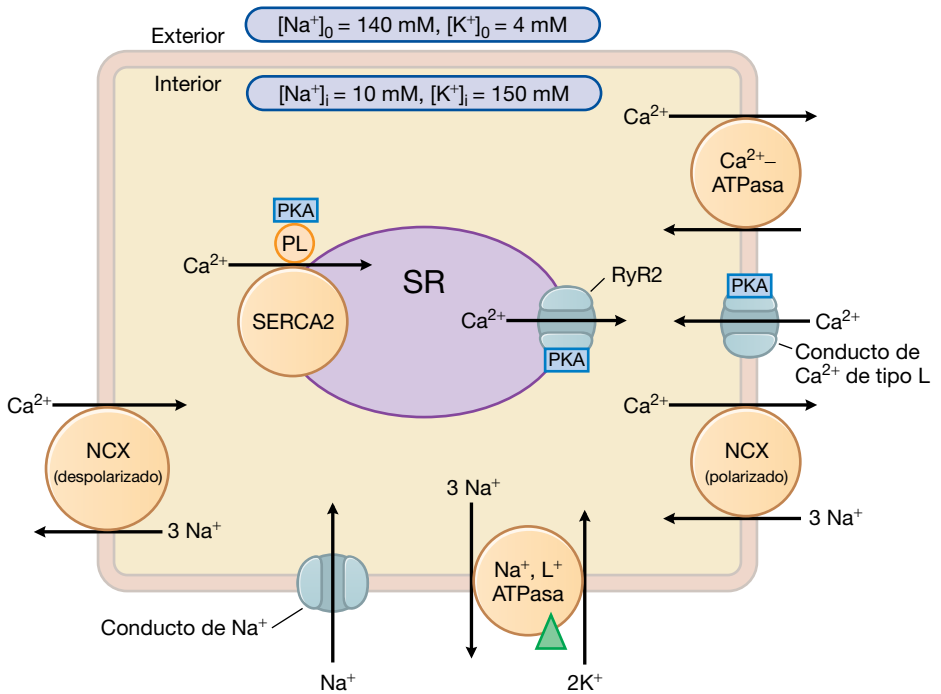


Figura 28-5 *Intercambio de Na^+ y Ca^{2+} sarcolémicos durante la despolarización y la repolarización celulares.* Los dos iones mencionados penetran en el miocardiocito por medio de los conductos de Na^+ y Ca^{2+} de tipo L durante cada ciclo de despolarización de la membrana e inducen la liberación, por medio del receptor de rianodina (RyR), de cantidades mayores de Ca^{2+} de los depósitos internos en el retículo sarcoplásmico (SR). El incremento resultante del Ca^{2+} intracelular interactúa con la troponina C y activa interacciones entre la actina y la miosina que terminan por acortar la sarcómera. El gradiente electroquímico con respecto al Na^+ a través del sarcolema se conserva gracias al transporte activo de Na^+ que sale de la célula por acción de la Na^+, K^+-ATPasa sarcolémica. La mayor parte del Ca^{2+} citosólico es devuelto al interior de SR por acción de Ca^{2+}-ATPasa, SERCA2. El resto se extrae de la célula por medio de la Ca^{2+}-ATPasa sarcolémica o por un intercambiador de Na^+/Ca^{2+} de gran capacidad, NCX. Esta última sustancia intercambia una molécula de Ca^{2+} por tres de Na^+ y para ello se vale del potencial electroquímico del Na^+ para impulsar la extrusión (salida) de calcio. La dirección del intercambio de Na^+/Ca^{2+} puede revertirse brevemente durante la despolarización cuando el gradiente eléctrico a uno y otro lado del sarcolema muestra reversión transitoria. Los agonistas adrenérgicos y los inhibidores de PDE, al incrementar las cantidades de cAMP intracelular, activan la PKA, lo cual fosforila el fosfolambano (PL), la subunidad α del conducto de Ca^{2+} de tipo L y los componentes reguladores de RyR y también TnI, la subunidad inhibidora de la troponina (no se muestra). Como consecuencia, se duplican las probabilidades de que se abra el conducto de Ca^{2+} de tipo L y el conducto de Ca^{2+} de RyR2; no se inhibe SERCA2 y se acumula Ca^{2+} con mayor rapidez dentro de SR y mayor avidez y en concentración mayor; se produce la relajación con cantidades levemente mayores $[Ca^{2+}]_i$ a causa de la disminución leve de la sensibilidad del complejo de troponina con Ca^{2+}. El efecto neto de tales fosforilaciones es inotrópico positivo: *generación más rápida de presión con un nivel mayor de esta última, seguida por una mayor rapidez de relajación.* ▲ Indica el sitio de unión del cardioglucósido. Consúltese el texto para conocer el mecanismo del efecto inotrópico positivo de los cardioglucósidos.

celular es secuestrado de nuevo por la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico y se expulsa de la célula mediante el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} y por la Ca^{2+}-ATPasa sarcolémica.

Los cardioglucósidos se unen a la subunidad α fosforilada (y la inhiben) de la Na^+,K^+-ATPasa sarcolémica y con ello disminuyen la expulsión de Na^+ e incrementan la concentración de Na^+ citosólico; lo anterior aminora el gradiente transmembrana de sodio que impulsa el intercambio de Na^+-Ca^{2+} durante la repolarización del miocito. Como consecuencia, se expulsa una menor cantidad de Ca^{2+} desde la célula y se acumula más Ca^{2+} de este tipo en el retículo sarcoplásmico (SR, *sarcoplasmic reticulum*) por acción de SERCA2. Dicho aumento en la liberación de Ca^{2+} (a partir de SR) es el mecanismo por el cual los cardioglucósidos intensifican la contractilidad del miocardio. Las concentraciones altas de K^+ extracelular (como la hiperpotasemia) desfosforilan la subunidad α de la ATPasa y alteran el sitio de acción del cardioglucósido más usado que es la *digoxina* y, con ello, reducen el efecto del fármaco.

Efectos electrofisiológicos. Con las concentraciones plasmáticas terapéuticas (como 1 a 2 ng/ml), la digoxina disminuye el automatismo e incrementa el potencial de membrana en reposo, diastólico máximo, en tejidos de los nódulos auricular y auriculoventricular (AV); ello ocurre a través de incrementos del tono vagal y por inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático. Además, la digoxina prolonga el periodo refractario eficaz y lentifica la velocidad de conducción en el tejido del nódulo AV. De forma global, todo ello puede contribuir a la bradicardia sinusal, al paro sinusal, a la prolongación de la conducción AV o al bloqueo AV de grado alto. En concentraciones grandes, los cardioglucósidos pueden intensificar la actividad del sistema nervioso simpático que influye en el automatismo de tejido cardiaco, cambio que acompaña a las arritmias auriculares y ventriculares. El incremento de la carga de Ca^{2+} intracelular y del tono simpático acelera la rapidez espontánea (fase 4) de la despolarización diastólica y también induce la posdespolarización tardía; en conjunto, ambos factores hacen que disminuya el umbral para la generación de un potencial de acción propagado y predisponen a arritmias ventriculares malignas (capítulo 29).

Regulación de la actividad del sistema nervioso simpático. La hiperactivación de este sistema en la CHF acaece en parte por barorreflejos arteriales aberrantes, en reacción al gasto cardiaco disminuido. De manera específica, el decremento de la respuesta barorrefleja en la presión arterial origina un decremento de la supresión tónica (mediada por el barorreflejo) de la actividad simpática dirigida por el SNC; dicha cascada contribuye al aumento sostenido de NE, renina y vasopresina plasmáticas. Los cardioglucósidos influyen de forma positiva en la reactividad del barorreflejo carotídeo a cambios en la presión del seno carotídeo. En individuos con CHF moderada o avanzada, la infusión de cardioglucósidos incrementan el flujo sanguíneo del antebrazo y el índice cardiaco y lentifican la frecuencia cardiaca. La digoxina también aminora el tono del sistema nervioso simpático mediado por el SNC, aunque no hay certeza del mecanismo que explique tal fenómeno.

Farmacocinética. La semivida de eliminación de la digoxina es de 36 a 48 h y ello permite administrarla una sola vez al día. Las concentraciones sanguíneas en equilibrio dinámico se alcanzan en cerca de siete días después de haber comenzado la fase de sostén. El cardiofármaco es excretado a través de los riñones y los incrementos del gasto cardiaco o el flujo sanguíneo renal por administración de vasodilatadores o simpaticomiméticos puede intensificar la eliminación de digoxina por tales órganos y ello obliga a ajustar las dosis diarias de sostén. En los pacientes de edad avanzada, disminuye el volumen de distribución y la rapidez de excreción del fármaco. La digoxina no se elimina de modo eficaz por hemodiálisis y ello se debe al gran volumen de distribución del fármaco (4 a 7 L/kg). El principal depósito hístico es el músculo estriado y la dosificación del cardiofármaco debe basarse en la masa corporal magra calculada. Las cápsulas de digoxina líquida tienen una biodisponibilidad mayor que las tabletas. Se cuenta con una presentación del medicamento para administración intravenosa.

La insuficiencia renal crónica disminuye el volumen de distribución de la digoxina y con ello obliga a aminorar la dosis de sostén del fármaco. Las interacciones medicamentosas que a veces influyen en las concentraciones séricas circulantes del cardiofármaco incluyen algunos de los medicamentos cardiovasculares de uso común, como verapamilo, amiodarona, propafenona y espironolactona. La administración rápida de Ca^{2+} agrava el riesgo de inducir arritmias malignas en individuos que recibían de antemano digoxina. También pueden alterar la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios de la digoxina, factores como las anomalías de electrólitos y en particular la hipopotasemia, los desequilibrios ácido básicos y la forma de la cardiopatía primaria. El incremento máximo de la contractilidad del LV se manifiesta con concentraciones séricas de digoxina cercanas a 1.4 ng/ml (1.8 nmol). Las concentraciones séricas más altas no se acompañan de incremento en el beneficio clínico. El riesgo de muerte es mayor cuando aumentan las concentraciones séricas, y se recomienda que los niveles de digoxina sean < 1 ng/1 ml.

Uso clínico de la digoxina en la insuficiencia cardiaca. De forma global, el uso de la digoxina por lo común se circunscribe a pacientes de CHF con disfunción sistólica de LV en fibrilación auricular o para enfermos con ritmo sinusal cuyos síntomas persisten a pesar del tratamiento máximo a base de inhibidores de ACE y antagonistas del receptor adrenérgico β; se considera que estos últimos fármacos son productos de primera elección, por su probado beneficio en la tasa de mortalidad.

Toxicidad de la digoxina. La incidencia y la intensidad de los efectos tóxicos de la digoxina han disminuido de modo sustancial en los últimos 20 años como consecuencia de contar con otros fármacos para tratar arritmias supraventriculares en casos de CHF, y los conocimientos más amplios de la farmacocinética de la digoxina. Entre las manifestaciones

electrofisiológicas comunes de la toxicidad de este cardiofármaco están los latidos ectópicos que nacen de la unión AV o el ventrículo; bloqueo AV de primer grado, respuesta de la frecuencia ventricular anormalmente lenta a la fibrilación auricular o aceleración del marcapasos de unión AV. Para tratar las arritmias ventriculares inducidas por digoxina que ponen en peligro la estabilidad hemodinámica (capítulo 29) se pueden usar lidocaína o difenilhidantoína que ejercen efectos mínimos en la conducción AV. La cardioversión eléctrica conlleva un mayor riesgo de inducir anomalías graves del ritmo en individuos con intoxicación manifiesta por digitálicos. La inhibición de la actividad de Na^+,K^+-ATPasa del músculo de fibra estriada puede ocasionar hiperpotasemia. Un antídoto eficaz de los efectos tóxicos de la digoxina es la inmunoterapia contra el antígeno. Por lo común, se usan los fragmentos Fab purificados de antisueros antidigoxina ovinos, al estimar la dosis total del cardiofármaco ingerida para lograr un efecto totalmente neutralizante.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS β Y DOPAMINÉRGICOS

En la CHF descompensada causada por disminución del gasto cardiaco, las medidas terapéuticas iniciales deben enfocarse de preferencia a la mejoría de la contractilidad del miocardio. Lo anterior muy a menudo se logra por la acción de la dopamina y la dobutamina, sustancias inotrópicas positivas; estimulan la dopamina del miocardiocito (D_1) y los receptores adrenérgicos β que estimulan la vía de la G_s-adenilato ciclasa-cAMP-PKA. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE, *phosphodiesterase*) lentifican la degradación de cAMP y con ello aumentan la cantidad de esta sustancia en estado de equilibrio dinámico en las células. La subunidad catalítica de PKA fosforila diversos sustratos que intensifican la contracción del miocardio que depende de Ca^{2+} y aceleran la relajación (figura 28-5). El isoproterenol, la epinefrina y la norepinefrina tienen escasa utilidad en el tratamiento corriente de CHF. Por esta razón, los compuestos inotrópicos que aumentan la cantidad de cAMP en el miocardiocito siempre se acompañan de mayores riesgos de hospitalización y muerte. En el ámbito celular, las mayores concentraciones de cAMP se han vinculado con apoptosis (capítulo 12).

Dopamina (DA). Los efectos farmacológicos y hemodinámicos de la DA dependen de su concentración. Las *dosis pequeñas* (≤ 2 μg/kg de masa corporal magra por minuto) inducen dilatación del músculo liso de los vasos, que depende de cAMP. La activación de los receptores D_2 en nervios simpáticos en la circulación periférica con las concentraciones anteriores también inhibe la liberación de norepinefrina y aminora la estimulación adrenérgica α del músculo liso de los vasos, en particular los lechos de las arterias viscerales y renales. La infusión de DA en dosis pequeñas suele utilizarse para mejorar el flujo sanguíneo de los riñones y con ello conservar la filtración glomerular adecuada en sujetos hospitalizados con CHF que padecen insuficiencia renal resistente a diuréticos. La DA también muestra un efecto prodiurético directamente en las células del epitelio tubular renal, que contribuye a la reducción volumétrica. Con *velocidad intermedia de infusión* (2 a 5 μg/kg/min), la dopamina estimula directamente los receptores β del corazón y las neuronas simpáticas vasculares que intensifican la contractilidad del miocardio y la liberación de norepinefrina de los nervios. Con *velocidades mayores de infusión* (5 a 15 μg/kg/min) se produce constricción arterial y venosa periférica mediadas por la estimulación del receptor adrenérgico α; tal fenómeno puede ser provechoso en sujetos que muestran disminución crítica de la presión arterial o en aquéllos con insuficiencia circulatoria causada por vasodilatación profunda (p. ej., en la septicemia o la anafilaxia), pero es poca su utilidad en el tratamiento de personas con disfunción contráctil primaria del corazón. La taquicardia que es más intensa con DA que con dobutamina puede desencadenar isquemia en individuos con arteriopatía coronaria.

Dobutamina. Ésta es el agonista β más indicado para tratar sujetos con CHF y disfunción sistólica. Para uso en seres humanos, el fármaco se puede obtener en la forma de mezcla racémica que estimula los subtipos de receptores β_1 y β_2. Además, el enantiómero (−) constituye un agonista de los receptores adrenérgicos, en tanto que el enantiómero (+) es un agonista parcial débil. Con velocidades de infusión que originarían un efecto inotrópico positivo en seres humanos, predomina el efecto adrenérgico β_1 en el miocardio. En el árbol vascular, la acción agonista adrenérgica α del enantiómero (−) al parecer es superada por la actividad del enantiómero (+) y los efectos vasodilatadores de la estimulación del receptor β_2. Por tal razón, el principal efecto hemodinámico de la dobutamina es el incremento del volumen sistólico que proviene del inotropismo positivo, aunque la activación del receptor β_2 puede originar una disminución de la resistencia vascular sistémica y, como consecuencia, de la presión arterial media. A pesar de los incrementos del gasto cardiaco, el efecto cronotrópico es relativamente pequeño. De forma característica, la infusión continua de dobutamina comienza a razón de 2 a 3 μg/kg/min y se aumenta de modo gradual hasta que se logra la respuesta hemodinámica buscada. La tolerancia farmacológica puede frenar la eficacia de la infusión más allá de cuatro días y, por esa razón, a veces se necesita agregar o sustituir la dobutamina por un inhibidor de PDE de clase III para conservar el apoyo circulatorio adecuado. Los principales efectos secundarios de la dobutamina abarcan taquicardia y arritmias supraventriculares o ventriculares que en ocasiones obligan a disminuir sus dosis. Una causa frecuente en que disminuye la reactividad clínica a la dobutamina es el uso reciente de un antagonista del receptor .

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Los inhibidores de la PDE-cAMP reducen la degradación celular de cAMP, con lo cual aumentan las concentraciones de este cAMP. Las consecuencias fisiológicas incluyen inotropismo positivo del miocardio y dilatación de los vasos de resistencia y capacitancia. De forma global, la inhibición de PDE

mejora el gasto cardiaco por un mecanismo inotrópico y aminora la precarga y la poscarga (lo cual ha dado origen al término *inodilatador*).

Inamrinona y milrinona. En Estados Unidos se han aprobado las presentaciones parenterales de la *inamrinona* (nombre anterior, amrinona) y la *milrinona* para apoyo circulatorio por breve tiempo en casos de CHF avanzada. Los dos fármacos son inhibidores selectivos de la PDE3, que es PDE de cAMP inhibido por cGMP. Al incrementar las cantidades celulares de cAMP, los dos fármacos estimulan la contractilidad del miocardio y aceleran la relajación de dicho músculo. Como factor adicional pueden originar dilatación arterial y venosa "equilibrada" con disminución de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar y la presión de llenado de ambos hemicardios. Como consecuencia de sus efectos en la contractilidad de LV, el incremento del gasto cardiaco con la milrinona es mejor que el obtenido con el nitroprusiato. Por lo contrario, los efectos arteriales y venodilatadores de la milrinona son mayores que los de la dobutamina en concentraciones que originan aumentos similares del gasto cardiaco.

En el caso de la inamrinona, después de la inyección en bolo en un lapso de dos a tres minutos, de 0.75 mg/kg de peso, se inicia la infusión a razón de 2 a 20 μg/kg/min. La dosis inicial de milrinona suele ser de 50 μg/kg y la velocidad de infusión continua varía de 0.25 a 1 μg/kg/min. La semivida de eliminación de uno y otro fármacos en personas normales es de dos a tres horas y de 0.5 a 1 h, respectivamente, pero casi se duplican en individuos con CHF grave. En cerca de 10% de personas que reciben inamrinona hay trombocitopenia importante desde el punto de vista clínico, pero es un efecto raro de la milrinona. Ante la mayor selectividad por la PDE3, la semivida breve y el perfil de efectos secundarios favorable, la milrinona es el agente más indicado con que se cuenta entre los inhibidores de PDE para apoyo inotrópico parenteral por *breve tiempo*.

Sildenafilo. A diferencia de la inamrinona y la milrinona, el sildenafilo inhibe a la PDE5 que es la isoforma PDE más común en tejido pulmonar. Tal característica de la PDE5 posiblemente explica la mayor especificidad por la arteria pulmonar que se observa con el uso de este fármaco. De hecho, hasta fecha reciente, la aplicación primaria del sildenafilo en seres humanos con CHF se había limitado de modo predominante a personas en insuficiencia sistólica ventricular derecha aislada, causada por hipertensión de arteria pulmonar. Sin embargo, señalamientos recién publicados sugieren que el sildenafilo influye de manera positiva en la capacidad ergométrica y la hemodinámica de las cavidades derechas del corazón en sujetos con hipertensión de la pulmonar por disfunción sistólica de LV también. La farmacología de los inhibidores de PDE5 se presenta en el capítulo 27.

ADMINISTRACIÓN A LARGO PLAZO DE FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

A pesar de los informes de mejoría de los síntomas de CHF, el estado funcional y las características hemodinámicas, el efecto del tratamiento a largo plazo en la tasa de mortalidad es desalentador. De hecho, la ibopamina, un agonista dopaminérgico; los inhibidores de la PDE como milrinona, inamrinona y vesnarinona, y el pimobendan se acompañan de incremento de la tasa de mortalidad. Hoy día, la digoxina sigue siendo el único fármaco inotrópico oral con que se cuenta para utilizar en enfermos de CHF.

INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA

Incluso 40% de los enfermos de CHF muestra conservación de la función sistólica de LV. La patogenia de la CHF diastólica comprende anomalías estructurales y funcionales de los ventrículos, que se acompañan de disminución de la relajación ventricular y de la distensibilidad del LV. Ambas alteraciones se manifiestan como la relación presión/volumen de dicho ventrículo (LV) durante la diástole y en el gráfico se advierte desplazamiento de la curva hacia arriba y a la izquierda en relación con la observada en sujetos normales (figura 28-6). La CHF diastólica se diagnostica cuando el LV no puede conservar el gasto cardiaco adecuado sin llenado, con una presión anormalmente alta del llenado telediastólico.

En enfermos con disfunción diastólica *primaria*, la anomalía del miocardio que explica el llenado alterado es intrínseca del miocardio, es decir, enfermedades infiltrantes que incluyen amiloidosis cardiaca, hemocromatosis, sarcoidosis y trastornos más infrecuentes, como la fibrosis endomiocárdica y la enfermedad de Fabry. A pesar de que no es un padecimiento infiltrante del miocardio, puede surgir CHF a pesar de que esté intacta la función sistólica de LV en la miocardiopatía hipertrófica familiar. La disfunción diastólica *secundaria* suele ser consecuencia de la precarga excesiva (como el caso de la insuficiencia renal); la poscarga excesiva (como la hipertensión sistémica), o los cambios en la geometría del LV que aparecen en reacción a cuadros crónicos de sobrecarga anormal. La CHF diastólica también se observa en personas con arteriopatía epicárdica de evolución prolongada o enfermedad del pericardio. La prevalencia de disfunción diastólica secundaria es mayor en mujeres y en la senectud. Las tasas anuales de mortalidad publicadas en el caso de la CHF diastólica son de 5 a 8%, las cuales posiblemente son menores que las reales.

De forma típica, los sujetos con CHF diastólica dependen de la precarga para conservar el gasto cardiaco adecuado. Los pacientes hipervolémicos suelen beneficiarse de la disminución cuidadosa del volumen intravascular, pero tal medida debe lograrse poco a poco con revaloración frecuente de los objetivos terapéuticos. La conservación de la contracción auricular sincrónica (o como mínimo control de la respuesta de la frecuencia ventricular) es útil para conservar el llenado del LV adecuado durante la fase ulterior de la diástole y, como consecuencia, un objetivo definitivo

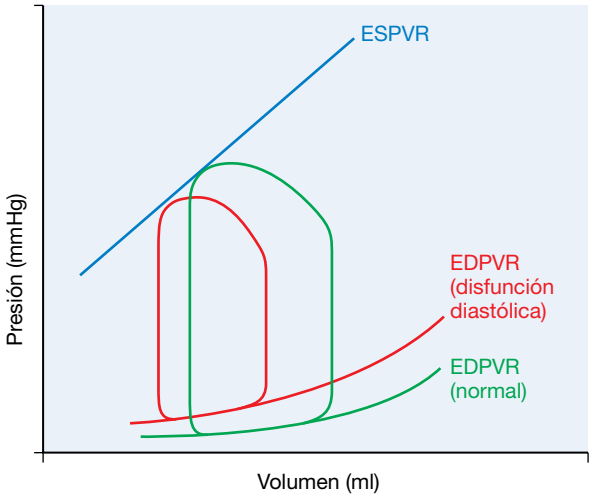


Figura 28-6 *Relaciones de presión-volumen en el corazón normal y el que está afectado de disfunción diastólica.* El bucle P-V normal (*verde*) se basa en la normalidad de la relación presión-volumen telediastólicos (EDPVR, *end-diastolic pressure-volume relationship*). El bucle P-V con disfunción diastólica se muestra en color rojo. ESPVR, relación presión-volumen telesistólico (*end-systolic pressure-volume relationship*).

en el tratamiento de la CHF por disfunción diastólica. El tratamiento de padecimientos que predisponen a la disminución de la función diastólica, como la isquemia del miocardio y la hipertensión sistémica mal controlada, es fundamental en la estrategia farmacoterápica global de esta modalidad compleja de CHF.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN VASCULAR EN LA CHF

La disfunción vascular es un componente definido del síndrome de CHF, que conlleva un mal pronóstico clínico y ha terminado por ser un objetivo del tratamiento farmacológico nuevo (figura 28-7). Los mayores niveles del oxidante, nitrosativo, y otras formas de estrés inflamatorio observado en sujetos con CHF pueden disminuir la reactividad vascular al interferir en las vías de señales celulares que culminan en la vasodilatación.

Xantina oxidasa y disfunción vascular. La xantina oxidasa (XO, *xanthine oxidase*) es necesaria para el metabolismo normal de purinas y cataliza la oxidación de la hipoxantina en xantina y de ésta en ácido úrico, en una reacción que genera superóxido. Las mayores cantidades de ácido úrico surgen en casos de CHF clínicamente manifiesta. Los datos epidemiológicos confirman un vínculo graduado y positivo entre la menor capacidad ergométrica y las concentraciones circulantes de ácido úrico. El miocardio y las células del endotelio vascular contienen grandes concentraciones de XO, lo cual ha hecho que se plantee la hipótesis de que el aumento del superóxido generado por XO disminuye la reactividad vascular en pacientes con CHF.

El alopurinol (300 mg/día) inhibidor de la XO disminuye de modo eficaz la generación de radicales de oxígeno libre y mejora la dilatación arterial periférica y el flujo sanguíneo en sujetos hiperuricémicos con CHF leve o moderada por disfunción sistólica. Como dato interesante, el *probenecid*, que disminuye las concentraciones circulantes de ácido úrico al intensificar su eliminación y no al inhibir la actividad de XO, no influye en la reactividad vascular. En personas con CHF avanzada, la disminución del nivel de ácido úrico sérico inducida por alopurinol (en un lapso de 24 semanas) se acompaña de mejoría en la clase funcional, pero sólo en sujetos con concentraciones iniciales de dicho ácido en suero > 9.5 mg/100 ml.

Estatínicos y disfunción vascular. La HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A) reductasa cataliza la formación del ácido L-mevalónico, precursor bioquímico fundamental en la vía de la síntesis del colesterol. Datos actuales sugieren la participación de "cruzamiento" entre el metabolismo de dicho ácido y las vías señalizadoras de células que participan en la inflamación y el estrés oxidativo. Se han vinculado los productos intermedios secundarios del metabolismo de mevalonato (como las proteínas isopeniladas que incrementan la activación de Rho, RAS y otras proteínas G) con la función vascular deficiente, al incrementar los niveles del estrés oxidativo y aminorar las cantidades del óxido nítrico biodisponible. Los estatínicos inhiben tales vías intermediarias y al parecer restauran la función vascular que depende y la que no depende del endotelio. Un gran número de estudios de población han demostrado un efecto positivo de la administración de estatínicos en el pronóstico de enfermos de CHF.

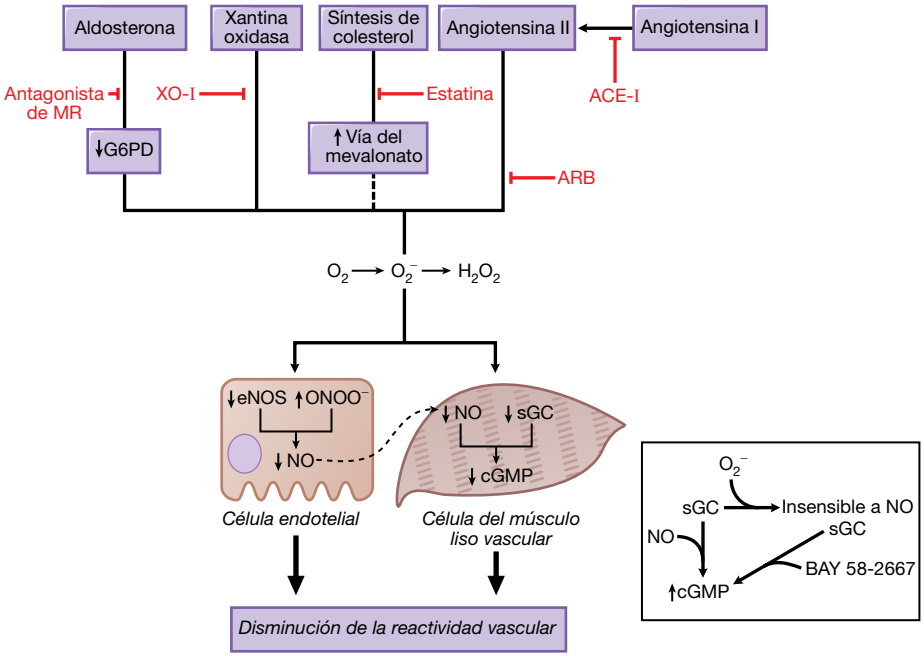


Figura 28-7 *Conservar la reactividad vascular normal constituye un objetivo de prioridad cada vez mayor en el tratamiento de sujetos con CHF crónica.* Las mayores concentraciones de radicales libres de oxígeno (ROS, como el superóxido [O_2^-] y el peróxido de hidrógeno [H_2O_2]) que son generados en las células endoteliales (EC) y las células de músculo liso de vasos (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) anulan las vías de señales clave necesarias para la función vascular normal. Por ejemplo, el exceso de aldosterona origina una disminución de la actividad de la enzima antioxidante en EC, como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), con lo cual aumenta la formación de ROS. De manera semejante, la mayor actividad de xantina oxidasa (XO), la activación del receptor AT_1 y el incremento del número de vías de señales que actúan en el metabolismo del colesterol inducen la formación de ROS. En las células endoteliales, las mayores concentraciones de ROS disminuyen la reactividad vascular, en parte al aminorar la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) e incrementar la formación de peroxinitrito ($ONOO^-$) (que disminuirá el NO biodisponible). En las VSMC, el estrés oxidativo disminuye las concentraciones de NO y aminora la sensibilidad de la guanilato ciclasa soluble (sGC) hasta la formación de NO, y así aminora la relajación de las VSMC que depende de cGMP. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), los inhibidores de XO (XO-I), los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatínicos), los antagonistas del receptor AT_1 (ARB) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I) bloquean diversas reacciones celulares que se vinculan con mayores niveles de ROS y disminución de la reactividad vascular. Los compuestos BAY (como BAY 58-2667; *cuadrito de la esquina inferior derecha*) constituyen un nuevo grupo de activadores directos de sGC que aumentan la actividad enzimática a pesar de las modificaciones de sGC inducidos por el estrés oxidativo que convierten la enzima de modo que se torna insensible al óxido nítrico.

Activadores directos de la guanilato ciclasa soluble. La guanilato ciclasa soluble (sGC, *soluble guanylyl cyclase*) es una enzima que cataliza la conversión de GTP a cGMP, segundo mensajero necesario para la relajación normal del músculo liso de los vasos. En situaciones fisiológicas, el óxido nítrico es fundamentalmente el estimulador activo biológico de la sGC. Los mayores niveles del estrés oxidativo desactivan la sGC con la intervención de diversos mecanismos moleculares. Los nitratos orgánicos que inducen la activación de sGC, al aumentar las concentraciones de NO biodisponible, son objeto de tolerancia farmacológica, que complica el uso a largo plazo del fármaco, sus dosis y frecuencia de administración (capítulo 27). Los compuestos BAY (como BAY 58-2667 [cinaciguat]) activan la sGC por un mecanismo que no depende del óxido nítrico y con ello inducen la función normal de sGC a pesar de situaciones de estrés oxidativo. En seres humanos sanos, la administración del compuesto BAY no se ha vinculado con efectos secundarios graves, pero se han señalado casos de hipotensión y cefaleas. Está en investigación incesante la utilidad de BAY 58-2667 en el tratamiento clínico de sujetos con CHF.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO DE CHF

La CHF es un trastorno crónico y casi siempre progresivo. El tratamiento debe ser intensivo para afrontar la enfermedad:

Fase 1. *Paciente expuesto al riesgo, pero asintomático:*

- Identificar y disminuir factores de riesgo, orientar al paciente y su familia.
- Corregir factores mesurables de riesgo; tratar la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias.

Fase 2. *Sujeto con remodelación estructural, pero escasos síntomas:*

- Disminuir los efectos de la AngII (ACEI o antagonista de AT_1); agregar un antagonista de β_1, según convenga.

Fase 3. *Enfermedad estructural, síntomas de insuficiencia:*

- Agregar ACEI o antagonista de AT_1 o antagonista de β_1.
- Disminuir la ingestión de sodio con los alimentos; agregar diuréticos o digoxina.
- Tratar el bloqueo de rama del haz de His (resincronizar), si es necesario.
- Revascularización, reemplazo de válvula mitral, según convenga.
- Agregar antagonista de aldosterona.

Fase 4. *Síntomas resistentes al tratamiento:*

- Usar fármacos inotrópicos.
- Utilizar intervenciones quirúrgicas (dispositivo de apoyo ventricular; trasplante cardiaco).

Algunos tratamientos nuevos están en fase avanzada de investigación en seres humanos. La hormona relaxina que actúa por medio de cuatro GPCR tiene un comportamiento fisiológico complejo, pero al parecer es útil en la insuficiencia cardiaca. En el futuro cercano se podrá contar con tratamientos que corrijan algunos de los elementos moleculares que contribuyen a la insuficiencia cardiaca, como el transgén SERCA2 que intensifica la captación, el almacenamiento y la liberación de Ca^{2+} en los miocardiocitos (figura 28-5).

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

29 capítulo Antiarrítmicos

Las células cardiacas experimentan despolarización y repolarización para crear potenciales de acción ~ 60 veces/min. La forma y duración de cada potencial de acción dependen de la actividad de los complejos proteínicos de los conductos iónicos en las membranas de células individuales, y ya se identificaron los genes que codifican la mayoría de estas proteínas.

Las arritmias varían desde hallazgos clínicos asintomáticos e incidentales, hasta alteraciones que ponen en peligro la vida. En el caso de algunas arritmias humanas se conocen los mecanismos precisos y el tratamiento puede dirigirse de manera específica a esos mecanismos. En otros casos sólo es posible inferir los mecanismos y la elección de los fármacos se basa sobre todo en los resultados de la experiencia. El tratamiento farmacológico antiarrítmico tiene dos objetivos: terminar una arritmia presente o prevenir la aparición de una. Desafortunadamente, los antiarrítmicos no sólo ayudan a controlar las arritmias, también pueden causarlas, sobre todo durante el tratamiento prolongado. En consecuencia, la prescripción de estos medicamentos requiere excluir o reducir al mínimo los factores precipitantes, diagnosticar con precisión el tipo de arritmia y que sea factible minimizar los riesgos del tratamiento con medicamentos.

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA

El flujo de iones a través de las membranas genera las corrientes que conforman los potenciales de acción. La mayoría de los antiarrítmicos afecta más de una corriente iónica y muchos tienen efectos auxiliares, como la modificación de la contractilidad cardiaca o de la función del sistema nervioso autónomo. Por tanto, los antiarrítmicos casi siempre tienen múltiples acciones y pueden ser provechosos o dañinos para pacientes individuales.

LAS CÉLULAS CARDIACAS EN REPOSO: UNA MEMBRANA PERMEABLE AL K^+

Las células cardiacas normales conservan en reposo un potencial de membrana alrededor de 80 a 90 mV negativo en el exterior; este gradiente lo establecen las bombas, en especial la Na^+,K^+-ATPasa, y cargas aniónicas fijas dentro de las células. Existen dos gradientes, uno eléctrico y uno de concentración, que desplazarían los iones Na^+ al interior de las células en reposo (figura 29-1). Sin embargo, los conductos de Na^+, que permiten que éste se desplace en favor de su gradiente, están cerrados durante los potenciales de transmembrana negativos, por lo que el Na^+ no entra en las células cardiacas normales en reposo. En contraste, un tipo específico de proteína de conducto de K^+ (el conducto rectificador de entrada) se encuentra en su conformación abierta durante los potenciales negativos. Por tanto, el Na^+ puede desplazarse por estos conductos a través de la membrana celular con potenciales negativos como respuesta a los gradientes eléctricos o de concentración.

Para cada ion individual existe un potencial de equilibrio E_x, en el que no hay una fuerza que impulse al ion a través de la membrana. El E_x puede calcularse con la ecuación de Nernst:

$$E_x = -(RT/FZ_x)\ \text{In}\ ([x]_i/[x]_0)$$

en la que Z_x es la valencia del ion, T es la temperatura absoluta, R es la constante de gas, F es la constante de Faraday, $[x]_0$ es la concentración extracelular del ion y $[x]_i$ es la concentración intracelular. Para K^+, $[K]_0$ =) 4 mM y $[K]_i$ = 140 mM, el potencial de equilibrio E_K calculado de K^+ es –94 mV. Por tanto, no hay una fuerza neta que impulse los iones K^+ hacia el interior o el exterior de la célula cuando el potencial transmembranario es –94 mV, cercano al potencial de reposo. Por consiguiente, en reposo la célula cardiaca normal es permeable al K^+ (porque los conductos rectificadores de entrada están abiertos) y la $[K]_0$ es el principal determinante del potencial de reposo. Si $[K]_0$ se eleva a 10 mM, como podría suceder en enfermedades como la insuficiencia renal o la isquemia miocárdica, la E_K calculada se eleva a –70 mV.

EL POTENCIAL DE ACCIÓN CARDIACO

Los conductos de Na^+ tienen un ciclo vital de aberturas y cierres que ayuda a regular la excitabilidad de la membrana (figura 29-2). Para iniciar un potencial de acción, un miocito cardiaco en reposo se despolariza por arriba de un umbral de potencial, casi siempre a través de uniones comunicantes con un miocito vecino. Con la despolarización

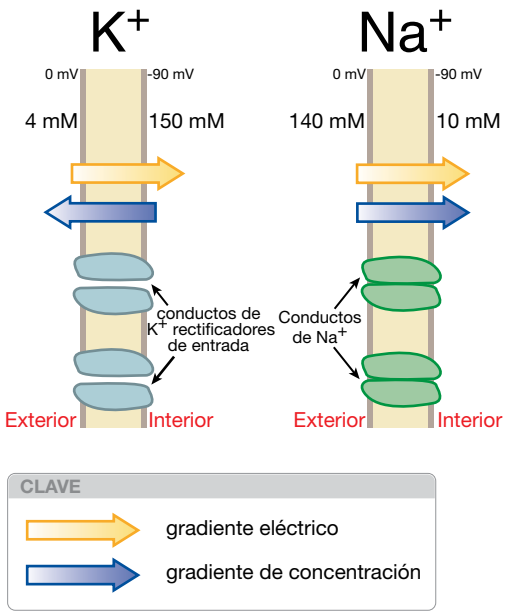


Figura 29-1 *Gradientes eléctricos y químicos para K^+ y Na^+ en una célula cardiaca en reposo.* Los conductos de K^+ rectificadores de entrada están abiertos (*izquierda*), lo que permite que los iones K^+ se desplacen a través de la membrana y el potencial transmembranario se aproxime a E_k. En contraste, el Na^+ no entra a la célula a pesar de la intensa fuerza impulsora neta porque las proteínas del conducto de Na^+ están en la conformación cerrada (*derecha*) en las células en reposo.

de la membrana, las proteínas del conducto de Na^+ cambian del estado "cerrado" (reposo) al "abierto" (conductor), lo que permite la entrada a la célula de hasta 10^7 iones Na^+ por segundo y el cambio del potencial transmembranario hacia E_{Na} (+65 mV). Este pico en los iones Na^+ dura sólo cerca de 1 ms, después del cual la proteína del conducto de Na^+ cambia con rapidez al estado "desactivado" no conductor. El movimiento ascendente máximo de la fase 0 ($dV/dt_{máx}$, o $V_{máx}$) del potencial de acción (figura 29-3) está regulado sobre todo por la corriente de Na^+ y participa en la velocidad con la que se conduce un potencial de acción. En condiciones normales, una vez activados los conductos de Na^+, no pueden abrirse de nuevo hasta que asuman de nuevo la conformación cerrada.

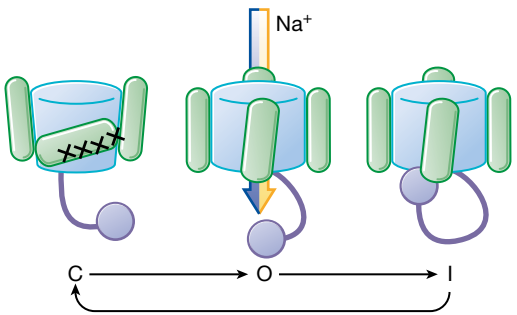


Figura 29-2 *Ciclo vital de un conducto sensible al voltaje.* Los cambios en la conformación dependientes del voltaje determinan el flujo de la corriente a través de los conductos de Na^+. Con potenciales hiperpolarizados, el conducto está en una conformación cerrada (**C**) y no hay flujo de corriente. Conforme comienza la despolarización, el poro se abre (**O**), lo que permite la conducción. Mientras se mantenga la despolarización, una región cercana de una subunidad del conducto se mueve para bloquear el flujo de corriente, lo que deja al conducto en un estado desactivado no conductor (**I**). La restauración del E_m normal de reposo recupera la conformación en el estado cerrado (**C**). Véase la figura 20-2 para conocer los detalles estructurales.

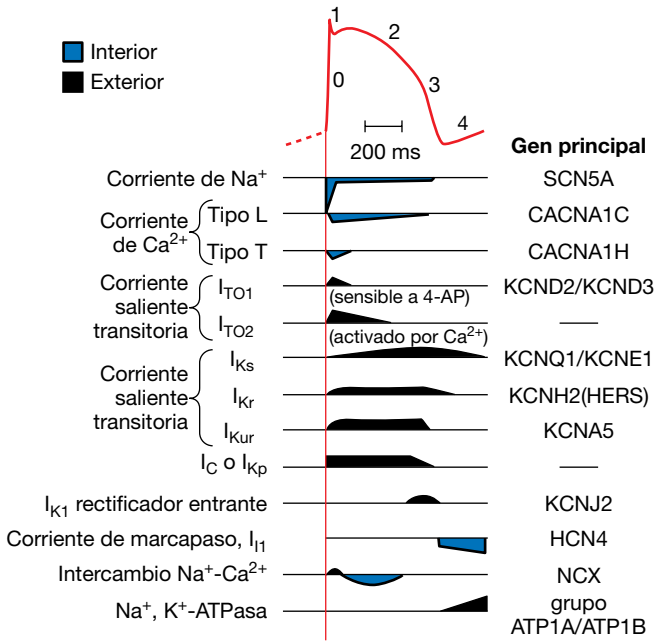


Figura 29-3 *La relación entre el potencial de acción del sistema conductor y las corrientes que lo generan.* Las magnitudes de la corriente no están a escala; la corriente normal de Na^+ es 50 veces más grande que cualquier otra, aunque la porción que persiste en la meseta (fase 2) es pequeña. Se han identificado múltiples tipos de corriente de Ca^{2+}, corriente saliente transitoria (I_{to}) y rectificadora tardía (I_k). Cada una representa una proteína de conducto diferente, casi siempre relacionada con subunidades auxiliares (modificadoras de la función). La 4-aminopiridina (4-AP) es un bloqueador de los conductos de K^+ que se usa con frecuencia *in vitro*. I_{to2} puede ser una corriente de Cl^- en algunas especies. Los componentes de I_k se han separado con base en la rapidez con la que se activan: lentos (I_{ks}), rápidos (I_{kr}) o ultrarrápidos (I_{Kur}). La corriente independiente del tiempo y activada por voltaje puede realizarse por Cl^- (I_{Cl}) o por K^+ (U_{kp}, p se refiere a la meseta). Ya se clonaron los genes que codifican las principales proteínas formadoras del poro de la mayoría de los conductos mostrados aquí y se incluyen en la columna derecha. La columna derecha lista los principales genes que codifican los diversos conductos iónicos y transportadores.

Una pequeña cantidad de conductos de Na^+ puede continuar abierta durante la meseta del potencial en algunas células, lo que permite una corriente entrante adicional. Ciertas mutaciones en la isoforma cardiaca del conducto de N^+ pueden aumentar más el número de conductos que no se desactiva de manera adecuada, lo que prolonga el potencial de acción y causa una forma del síndrome de QT largo congénito. Sin embargo, en general, conforme la membrana celular se repolariza, el potencial de membrana negativo cambia las proteínas del conducto de Na^+ de su conformación desactivada a la "cerrada". La relación entre la disponibilidad del conducto de Na^+ y el potencial transmembranario es un factor determinante de la conducción y carácter refractario de muchas células.

Los cambios en el potencial transmembranario generados por la corriente entrante de Na^+ producen una serie de aberturas (y en algunos casos la desactivación subsiguiente) de otros conductos (figura 29-3). Por ejemplo, cuando una célula se despolariza por la corriente de Na^+, los conductos de K^+ de "salida transitoria" pasan rápidamente a un estado abierto o conductor; como al final de la fase 0 el potencial de membrana es positivo a E_K, la abertura de los conductos de salida transitoria produce una corriente saliente, o repolarizadora, de K^+ (llamada I_{TO}), que contribuye a la "muesca" de la fase I que se observa en los potenciales de acción de estos tejidos. Los conductos de salida transitoria de K^+, como los conductos de Na^+, se desactivan con rapidez. Durante la meseta de la fase 2 de un potencial de acción cardiaco normal, las corrientes despolarizadoras entrantes, sobre todo a través de los conductos de Ca^+, se balancean por las corrientes repolarizadoras de salida, sobre todo a través de los conductos de K^+ ("rectificador tardío"). Las corrientes rectificadoras tardías (en conjunto llamadas I_K) aumentan con el tiempo, mientras que las corrientes de Ca^{2+} se desactivan (y disminuyen con el tiempo); como resultado, las células cardiacas se repolarizan (fase 3) varios cientos de milisegundos después de la abertura inicial del conducto de Na^+. Las mutaciones en los genes que codifican los conductos repolarizadores de K^+ son la causa de las formas más frecuentes del síndrome de QT largo congénito.

HETEROGENEIDAD DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN EL CORAZÓN. La descripción general del potencial de acción y las corrientes que lo generan deben modificarse para ciertos tipos celulares, sobre todo por la variabilidad en la

expresión de conductos iónicos y las bombas de transporte iónico electrógeno. En el ventrículo, la duración del potencial de acción (APD, *action potential duration*) y la forma del potencial de acción varían en la pared de cada cámara y de la región apical a la basal (figura 29-4). Las células auriculares tienen potenciales de acción cortos, quizá porque el I_{TO} es más largo, y porque existe una corriente repolarizadora adicional de K^+, activada por el neurotransmisor acetilcolina. Como resultado, la estimulación vagal acorta adicionalmente los potenciales de acción auriculares. Las células de los nódulos sinusal y auriculoventricular (AV) carecen de corrientes de Na^+ importantes. Además, estas células, igual que las del sistema de conducción, muestran normalmente el fenómeno de despolarización diastólica espontánea, o fase 4, y, en consecuencia, alcanzan de manera espontánea un umbral para la regeneración de potenciales de acción. El ritmo de descarga espontánea suele ser más rápido en las células del nódulo sinusal, que por consiguiente sirven como marcapaso natural del corazón.

Una de las corrientes marcapaso que genera este automatismo se genera mediante conductos de K^+ especializados, los conductos activados por nucleótido cíclico, activados por hiperpolarización (HCN), que son permeables al potasio y al sodio. Otro mecanismo que explica el automatismo es la liberación espontánea repetida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SR, *sarcoplasmic reticulum*). La elevación del Ca^{2+} citosólico produce despolarizaciones de la membrana cuando el Ca^{2+} se expulsa de la célula a través del intercambiador Na-Ca electrógeno (NCX). Además, las células del nódulo sinusal carecen de *corrientes de K^+ rectificadoras entrantes* que son las principales protectoras del miocardio funcional contra las despolarizaciones de membrana espontáneas.

CONSERVACIÓN DE LA HOMEOSTASIA IÓNICA INTRACELULAR

Con cada potencial de acción, el interior de la célula gana iones de sodio y pierde iones de potasio. La Na^+,K^+-ATPasa es activada en la mayor parte de las células para conservar la homeostasia intracelular, expulsando tres iones de Na^+ por cada dos iones de K^+ que se intercambian del exterior al interior de las células; como resultado, el bombeo genera en sí mismo una corriente neta hacia el exterior (repolarizante).

En condiciones normales, el Ca^{2+} intracelular se mantiene en concentraciones muy bajas (< 100 nM). En los miocitos cardiacos, la entrada de Ca^{2+} durante cada potencial de acción a través de los conductos de Ca^{2+} tipo L es una señal al SR para liberar sus reservas de Ca^{2+}. La salida de Ca^{2+} del SR ocurre a través de conductos liberadores de Ca^{2+} del receptor para rianodina (RyR2), y el aumento consecuente en el Ca^{2+} intracelular desencadena luego procesos contráctiles dependientes de Ca^{2+} (= acoplamiento excitación-contracción). La eliminación del Ca^{2+} intracelular ocurre mediante Ca^{2+}-ATPasa (que regresa los iones Ca^{2+} al SR) y NCX, que intercambia tres iones Na^+ del exterior por cada

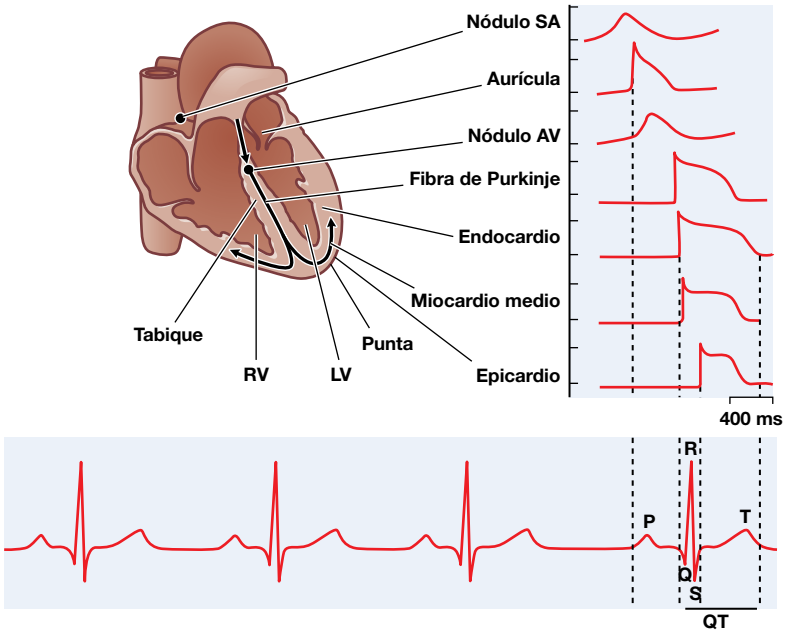


Figura 29-4 *Propagación normal del impulso.* Un esquema del corazón humano con ejemplos de potenciales de acción de distintas regiones del corazón (*arriba*) para un latido normal y sus contribuciones correspondientes al ECG macroscópico (*abajo*). AV, auriculoventricular; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho; SA, senoauricular. (Usada con autorización a partir de The Am Physiol Soc. Nerbonne J.M., Kass R.S. *Physiol Rev*, 2005;85:1205-1253.)

ion Ca^{2+} expulsado (figura 28-5). Cada vez se describe mejor la regulación anormal del Ca^{2+} intracelular en la insuficiencia cardiaca y en estas circunstancias contribuye a las arritmias. Además, las mutaciones que alteran la actividad normal de los conductos RyR2 y la isoforma cardiaca de calsecuestrina se han vinculado con la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT, *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), lo que demuestra una relación directa entre la liberación espontánea del Ca^{2+} del SR y las arritmias cardiacas.

PROPAGACIÓN DEL IMPULSO Y EL ELECTROCARDIOGRAMA

Los impulsos cardiacos normales se originan en el nódulo sinusal. Una vez que salen de este último, se propagan con rapidez en la totalidad de las aurículas originando la sístole auricular y la onda P del electrocardiograma (ECG; figura 29-4). La propagación se desacelera de manera notable a través del nódulo AV, en donde la corriente interna (a través de los conductos del Ca^{2+}) es mucho más pequeña que la corriente de Na^+ en las aurículas, los ventrículos o el sistema de conducción subendocárdico. Este retraso de la conducción permite que la contracción auricular impulse sangre a los ventrículos, optimizando en consecuencia el gasto cardiaco. Una vez que los impulsos salen del nódulo AV, entran al sistema de conducción, donde las corrientes de Na^+ son más grandes que en otras partes y, por consiguiente, la propagación es más rápida, de hasta 0.75 m/s de velocidad longitudinal. La activación se extiende del sistema de His-Purkinje en el endocardio de los ventrículos hacia el resto de los ventrículos, lo que estimula la contracción ventricular coordinada. Esta activación eléctrica se manifiesta como el complejo QRS en el electrocardiograma (ECG). La onda T del ECG representa la repolarización ventricular.

Es posible utilizar el ECG como una guía general de ciertas propiedades celulares del tejido cardiaco:

- La frecuencia cardiaca indica la automaticidad del nódulo sinusal.
- La duración del intervalo PR refleja el tiempo de conducción nodal AV.
- La duración de QRS indica el tiempo de conducción en el ventrículo.
- El intervalo QT es una medida de la duración del potencial de acción ventricular (APD, *action potential duration*).

REFRACTARIEDAD Y DEFICIENCIA DE CONDUCCIÓN

Si se estimula nuevamente un potencial de acción aislado, muy pronto durante la meseta, no hay conductos del Na^+ disponibles para abrirse, no se produce una corriente interna y no se genera un potencial de acción: la célula se llama *refractaria* (figura 29-5). Por el contrario, si existe un estímulo después de la repolarización completa de la célula, los conductos de Na^+ ya se recuperaron y se produce un latido normal dependiente del conducto de Na^+ (figura 29-5*A*). Cuando ocurre un estímulo durante la fase 3 del potencial de acción, la magnitud de la corriente de Na^+ resultante depende del número de conductos del sodio que se recuperaron (figura 29-5*B*). La recuperación de la desactivación es más rápida con potenciales de membrana más hiperpolarizados. Por tanto, el carácter refractario depende de la recuperación dependiente del voltaje de los conductos de Na^+ luego de la desactivación. El *periodo refractario efectivo* (ERP, *effective refractory period*) es el intervalo más largo en el que un estímulo prematuro es incapaz de generar una respuesta propagada.

La situación es diferente en el tejido en el que la despolarización está controlada sobre todo por la corriente en el conducto de Ca^{2+}, como el nódulo AV. Como los conductos de Ca^{2+} tienen una recuperación más lenta después de la desactivación, estos tejidos a menudo se conocen como de respuesta lenta, en contraste con la respuesta rápida en el resto de los tejidos cardiacos (figura 29-5*C*). Incluso después de un potencial de acción dependiente del conducto de Ca^{2+} y la repolarización hasta el potencial de reposo inicial, no todos los conductos de Ca^{2+} están disponibles para una nueva excitación. En consecuencia, un estímulo adicional aplicado poco después que la repolarización se completa genera una corriente reducida de Ca^{2+} que puede propagarse con lentitud a células adyacentes antes de extinguirse. Un estímulo extra que se aplica después originará una corriente de Ca^{2+} mayor y una propagación más rápida. En consecuencia, en tejidos dependientes de los conductos del Ca^{2+} que no sólo incluyen el nódulo AV sino todos los tejidos cuyas características subyacentes se alteraron por factores como isquemia del miocardio, la refractariedad depende del tiempo y la propagación ocurre con lentitud. La conducción lenta en el corazón, un factor crítico en la génesis de arritmias de reentrada (véase siguiente sección), también puede ocurrir cuando se deprimen las corrientes de Na^+ por una afección o despolarización de la membrana (p. ej., $[K]_o$ elevado), que da por resultado una disponibilidad menor de conductos del Na^+ en equilibrio dinámico (figura 29-5*B*).

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Cuando se altera la secuencia normal de inicio y propagación de impulsos, ocurre una arritmia. La falta de inicio del impulso en el nódulo sinusal puede generar frecuencias cardiacas bajas (bradiarritmias), mientras que la falla en la propagación normal de los potenciales de acción de la aurícula al ventrículo hace que se omitan latidos (a menudo denominado bloqueo cardiaco), lo que casi siempre refleja una alteración en el nódulo AV o en el sistema de His-Purkinje. Estos trastornos pueden ser causados por fármacos (cuadro 29-1) o por cardiopatía estructural, en cuyo caso a veces es necesario el control permanente del ritmo cardiaco.

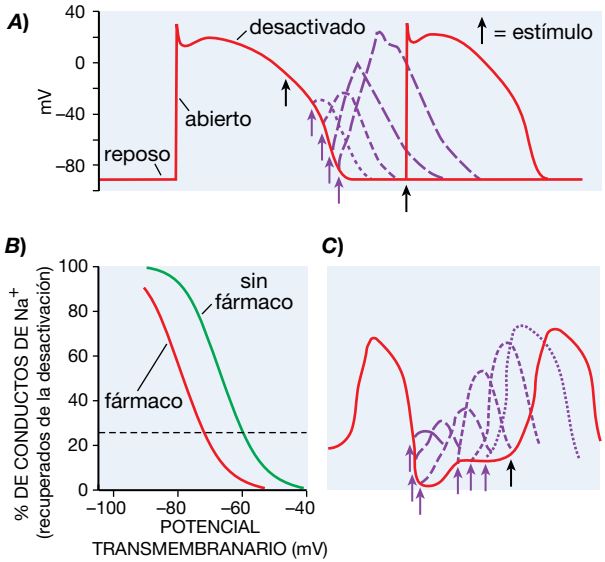


Figura 29-5 *Diferencias cuantitativas en las respuestas de los tejidos nodales y conductores a los estímulos prematuros.* ***A)*** Con un estímulo prematuro muy temprano (*flecha negra*) en el miocardio ventricular, todos los conductos de Na^+ aún se encuentran en el estado desactivado y no se produce un trazo ascendente. Conforme el potencial de acción se repolariza, los conductos de Na^+ se recuperan del estado desactivado al de reposo, a partir del cual puede ocurrir la abertura. La pendiente ascendente de la fase 0 de los potenciales de acción prematuros (*púrpura*) son más grandes con los estímulos tardíos porque la recuperación de la desactivación depende del voltaje. ***B)*** Relación entre el potencial transmembranario y el grado de recuperación de los conductos de Na^+ por la desactivación. La *línea punteada* indica 25% de la recuperación. La mayoría de los fármacos bloqueadores del conducto de Na^+ desplaza esta relación a la izquierda. ***C)*** En los tejidos nodales, los estímulos prematuros aplicados, incluso después de una repolarización completa del potencial de acción, son bajos; la recuperación de la desactivación depende del tiempo.

Cuadro 29-1

Arritmias cardiacas inducidas por fármacos.

ARRITMIA	FÁRMACO	MECANISMO PROBABLE	TRATAMIENTO[a]	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*
Bradicardia sinusal	Digoxina	↑Tono vagal	Anticuerpos antidigoxina	También puede haber taquicardia auricular
Bloqueo AV			Marcapaso temporal	
Bradicardia sinusal	Verapamilo	Bloqueo de los conductos del Ca^{2+}	Ca^{2+}	
Bloqueo AV	Diltiazem		Marcapaso temporal	
Bradicardia sinusal	Bloqueadores β	Simpaticolítico	Isoproterenol	
Bloqueo AV	Clonidina Metildopa		Marcapaso temporal	
Taquicardia sinusal Cualquiera otra taquicardia	Supresión de bloqueadores β	Aumento de receptores β con el tratamiento prolongado; suprimir el bloqueador ⇒ ↑ efectos β	Bloqueo β	Hipertensión, también es posible que haya angina

(*continúa*)

Cuadro 29-1

Arritmias cardiacas inducidas por fármacos (*continuación*).

ARRITMIA	FÁRMACO	MECANISMO PROBABLE	TRATAMIENTO[a]	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*
↑ Frecuencia ventricular en aleteo auricular	Quinidina Flecainida Propafenona	Desaceleración de la conducción auricular, con incremento (quinidina) o sin alteración de la conducción AV	Bloqueadores nodales AV	Complejos QRS con frecuencia ensanchados a frecuencias rápidas
↑ Frecuencia ventricular en fibrilación auricular en pacientes con síndrome de WPW	Digoxina Verapamilo	↓ Refractariedad de la vía accesoria	Procainamida IV Cardioversión DC	La frecuencia ventricular puede exceder de 300/min
Taquicardia auricular multifocal	Teofilina	↑ Ca^{2+} intracelular y DAD	Supresión de teofilina Verapamilo?	Con frecuencia afección pulmonar avanzada
VT polimórficas con ↑ del intervalo QT (taquicardia ventricular en entorchado, torsades de pointes)	Quinidina Sotalol Procainamida Disopiramida Dofetilida Ibutilida Fármacos "no cardioactivos" (véase texto) Amiodarona (raro)	Actividad desencadenada por EAD	Marcapaso cardiaco Isoproterenol Magnesio	Hipopotasemia, bradicardia frecuente Relacionado con ↑ de las concentraciones en plasma, excepto la quinidina
VT frecuente o difícil de terminar ("VT incesante")	Flecainida, Propafenona, Quinidina (raras)	Actividad desacelerada en circuitos de reentrada	Informes de eficacia del bolo de Na^+	Con mayor frecuencia en pacientes con cicatrización miocárdica avanzada
Taquicardia auricular con bloqueo AV; bigeminia ventricular y otros	Digoxina	Actividad desencadenada relacionada con DAD (± ↑ tono vagal)	Anticuerpos antidigoxina	Coexistencia de impulsos anormales con función sinusal o nodal AV anormal
Fibrilación ventricular	Uso inapropiado de verapamilo IV	Hipotensión grave, isquemia del miocardio, o ambos	Reanimación cardiaca (cardioversión DC)	Diagnóstico erróneo de VT como PSVT y uso inapropiado de verapamilo

AV, auriculoventricular; DAD, posdespolarización tardía; DC, corriente directa; EAD, posdespolarización temprana; PSVT, taquicardia supraventricular paroxística; VT, taquicardia ventricular; WPW, taquicardia supraventricular de Wolff-Parkinson-White; IV, intravenoso; ↑, aumento; ↓, disminución; ?, incierto.

[a] En cada uno de estos casos, es imprescindible reconocer y suspender el (los) fármaco(s) agresores.

Los ritmos cardiacos demasiado rápidos (taquiarritmias) son problemas clínicos frecuentes que pueden tratarse con antiarrítmicos. Se han identificado tres mecanismos subyacentes principales: aumento del automatismo, automatismo activado y reentrada. Estos mecanismos a menudo se interrelacionan, ya que los dos primeros a menudo permiten el inicio de la reentrada.

AUTOMATICIDAD AUMENTADA. El incremento de la automaticidad puede ocurrir en células que muestran en estado normal despolarización diastólica espontánea —los nódulos sinusal y AV y el sistema de His-Purkinje—. La estimulación adrenérgica beta, la hipopotasemia y el estiramiento mecánico de las células musculares cardiacas aumentan la pendiente de la fase 4; la acetilcolina reduce el ritmo del marcapaso por disminución de la pendiente en fase 4 y por

hiperpolarización (tornando el potencial diastólico máximo más negativo). El comportamiento automático también puede originarse en sitios que en condiciones normales carecen de actividad de marcapaso espontáneo; por ejemplo, la despolarización de células ventriculares (p. ej., por isquemia) puede producir automatismo "anormal". Cuando los impulsos se propagan de una región con automatismo normal intensificado o anormal para estimular el resto del corazón, es posible que haya arritmias más complejas por la inducción de reentrada funcional.

POSDESPOLARIZACIONES Y AUTOMATICIDAD DESENCADENADA. En ciertos estados fisiopatológicos, un potencial de acción cardiaco normal puede interrumpirse o ir seguido de una despolarización anormal (figura 29-6). Si esta última alcanza un umbral, puede originar latidos secundarios que pueden propagarse y crear ritmos anormales. Estos latidos secundarios anormales sólo ocurren después de un latido inicial normal, o "desencadenante", y se denominan *ritmos desencadenados*.

En la primera forma del ritmo desencadenado, en condiciones de sobrecarga de Ca^{2+} intracelular o del SR (p. ej., isquemia miocárdica, estrés adrenérgico, intoxicación por digital, insuficiencia cardiaca), un potencial de acción puede ir seguido por una *posdespolarización tardía* (DAD, *delayed afterdepolarization*, figura 29-6*A*). Si esta última alcanza un umbral, puede ocurrir uno o varios latidos desencadenados secundarios. En un segundo tipo de actividad desencadenada, la anormalidad fundamental es una prolongación notable del potencial de acción cardiaco. Cuando ocurre lo anterior, puede interrumpirse la repolarización fase 3 por una *posdespolarización temprana* (EAD; figura 29-6*B*). Las arritmias desencadenantes mediadas por EAD *in vitro* y clínicas son más comunes cuando la frecuencia cardiaca subyacente es lenta, el K^+ extracelular es bajo y con ciertos medicamentos que prolongan la duración del potencial de acción (APD, *action potential duration*). Es probable que los latidos desencadenados relacionados con EAD reflejen la corriente interna a través de los conductos del Na^+ o del Ca^{2+}. Las EAD son mucho más fáciles de inducir en las células de Purkinje que en las células epicárdicas o endocárdicas. Cuando está notablemente prolongada la repolarización cardiaca, puede ocurrir taquicardia ventricular polimorfa con un intervalo QT prolongado, que se conoce como síndrome de taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*). Se piensa que esta arritmia es causada por EAD, que desencadenan reentradas funcionales debido a heterogeneidad de las APD a través de la pared ventricular. El síndrome de QT prolongado congénito, una enfermedad en la que son comunes las taquicardias ventriculares en entorchado, puede deberse a mutaciones en los genes que codifican los conductos del Na^+ o los conductos que sustentan las corrientes de repolarización I_{Kr} e I_{Ks}.

REENTRADA. La reentrada ocurre cuando un impulso cardiaco viaja por un trayecto como el retorno a su sitio original y reactiva el primer sitio, lo que perpetúa la activación rápida, de manera independiente de la conducción del nódulo sinusal normal. Esta vía de activación anormal (o circuito de reentrada) requiere un enlentecimiento (o falla) en la conducción isotrópica causado por una barrera anatómica o funcional.

REENTRADA DEFINIDA ANATÓMICAMENTE. La reentrada puede ocurrir cuando se propagan impulsos por más de una vía entre dos puntos del corazón. Estas vías tienen propiedades electrofisiológicas heterogéneas. Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) tienen conexiones accesorias entre la aurícula y el ventrículo (figura 29-7). Con cada despolarización del nódulo sinusal, los impulsos pueden excitar el ventrículo a través de las estructuras normales (nódulo AV) o la vía accesoria. Sin embargo, las propiedades electrofisiológicas del nódulo AV y las

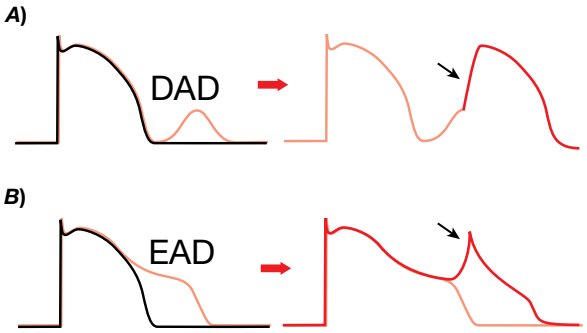


Figura 29-6 *Posdespolarizaciones y actividad desencadenada.* ***A)*** Posdespolarización tardía (DAD) surgida después de la repolarización completa. Las DAD casi siempre se producen por liberación espontánea de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico en condiciones de sobrecarga de Ca^{2+}. El Ca^{2+} citosólico adicional es retirado del citosol mediante el intercambiador Na-Ca (NCX) electrógeno, que genera entrada de Na^+ y produce una despolarización de la membrana celular en forma de una DAD. Una DAD que alcanza el umbral produce un trazo ascendente desencadenado (*flecha negra, derecha*). ***B)*** Posdespolarización temprana (EAD) que interrumpe la repolarización de la fase 3. Múltiples conductos iónicos y transportadores contribuyen a las EAD (p. ej., conducto de Na^+, conducto de Ca^{2+} tipo L, NCX). En algunas condiciones, los latidos desencadenados pueden originarse de una EAD (*flecha negra, derecha*).

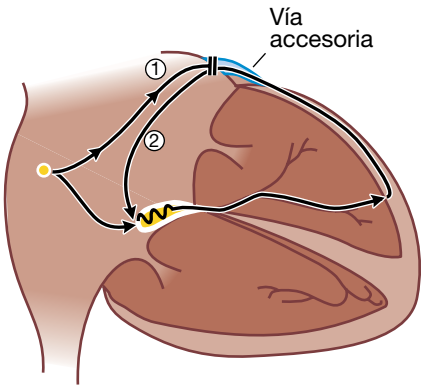


Figura 29-7 *Taquicardia por reentrada auriculoventricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White*. En estos pacientes existe una conexión auriculoventricular (AV) accesoria (*azul claro*). Un impulso auricular prematuro bloquea la vía accesoria (1) y se propaga despacio por el nódulo AV y el sistema de conducción. Al llegar a la vía accesoria (para entonces ya no refractaria), el impulso reingresa a la aurícula (2), donde entonces puede reentrar al ventrículo por el nódulo AV y volverse autosustentable (figura 29-9*C*). Los fármacos bloqueadores del nódulo AV terminan esta taquicardia. Las recurrencias pueden prevenirse con fármacos que impiden los latidos auriculares prematuros, que alteran las características electrofisiológicas del tejido del circuito (p. ej., prolongan el estado refractario del nódulo AV), y con técnicas no farmacológicas que cortan la vía accesoria.

vías accesorias son diferentes: las vías accesorias casi siempre consisten en tejido no nodal y, por consiguiente, tienen un carácter refractario muy distinto al del nódulo AV. En consecuencia, con un latido auricular prematuro puede fallar la conducción en la vía accesoria pero continuar, aunque con lentitud, en el nódulo AV y a continuación a través del sistema de His-Purkinje, en donde el impulso en propagación puede encontrar el final ventricular de la vía accesoria cuando ya no es refractaria. La posibilidad de que la vía accesoria sea refractaria aumenta a medida que se retarda la conducción del nódulo auriculoventricular (AV). Cuando el impulso entra nuevamente en la aurícula, puede reentrar entonces en el ventrículo a través del nódulo AV, en la aurícula por la vía accesoria, etc. La reentrada de este tipo, que se denomina *taquicardia AV de reentrada* está determinada por:

- La presencia de un circuito definido anatómicamente.
- Heterogeneidad en la refractariedad entre las regiones en el circuito.
- Conducción lenta en una parte del circuito.

La reentrada similar "definida anatómicamente" suele ocurrir en la región del nódulo AV (taquicardia de reentrada del nódulo AV) y en la aurícula (aleteo auricular). El término *taquicardia supraventricular paroxística* (PSVT) incluye tanto la reentrada AV como la reentrada nodal AV, que comparten muchas características clínicas. En la actualidad es posible en ocasiones identificar y suprimir segmentos críticos de las vías de reentrada (o focos automáticos), aliviando así al paciente y evitando la necesidad de farmacoterapia prolongada.

REENTRADA DEFINIDA DE MANERA FUNCIONAL. La reentrada también puede ocurrir en ausencia de una vía precisa, definida desde el punto de vista anatómico (figura 29-8). Cuando la isquemia o algunas otras alteraciones electrofisiológicas originan un área de conducción lo bastante lenta en el ventrículo, los impulsos que salen de esa área pueden encontrar que el resto del miocardio es reexcitable y puede presentarse de nuevo. La fibrilación auricular o ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) es un ejemplo extremo de reentrada "definida funcionalmente" (o "círculo guía"): las células se excitan nuevamente tan pronto se repolarizan lo bastante para que se recuperen los conductos del Na^+ lo suficiente. En estos casos, no existen patrones de activación organizados ni actividad contráctil coordinada.

ARRITMIAS FRECUENTES Y SUS MECANISMOS

En el cuadro 29-2 se incluyen arritmias comunes, sus probables mecanismos, las conductas que deben considerarse para suprimirlas de inmediato y el tratamiento prolongado para evitar su recurrencia.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIARRÍTMICOS

Los fármacos antiarrítmicos casi siempre tienen múltiples efectos en los pacientes y sus acciones en las arritmias pueden ser complejas. Un fármaco puede modular otros sitios moleculares además de su modo de acción primario. Una arritmia aislada puede resultar de múltiples mecanismos. Los fármacos suelen

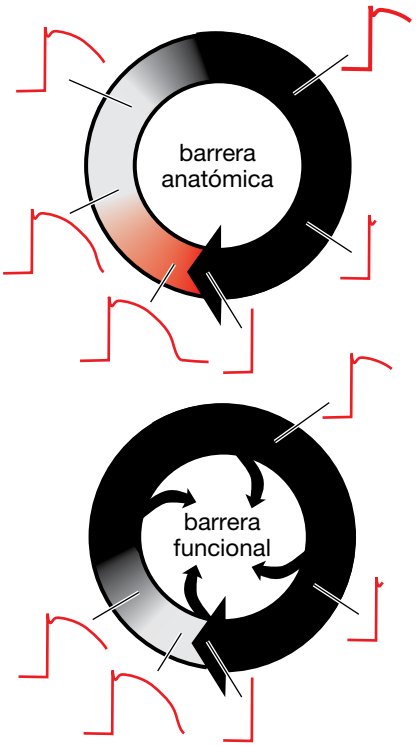


Figura 29-8 *Dos tipos de reentrada.* El margen de la onda de propagación se señala con una punta de flecha gruesa. En la reentrada anatómica (*arriba*) existe un trayecto fijo (p. ej., figura 29-7). El *área negra* señala el tejido en el circuito de reentrada que es refractario del todo por el paso reciente de la onda de propagación; el *área gris* señala el tejido en el que pueden generarse ascensos deprimidos (figura 29-5*A*) y el *área roja* representa el tejido en el que la estimulación produciría potenciales de acción con ascensos normales. El área roja se denomina *brecha excitable*. En la reentrada funcional o de "círculo inicial" (*abajo*), no hay una vía anatómica ni una brecha excitable, sino que la onda frontal circulante crea un área de tejido no excitable en su centro. En este tipo de reentrada, el circuito no siempre permanece en la misma posición anatómica durante latidos consecutivos, puede haber múltiples de estos "rotores".

ser antiarrítmicos porque suprimen el mecanismo iniciador o alteran un circuito de reentrada. En algunos casos, los medicamentos también suprimen el factor iniciador, pero, no obstante, promueven la reentrada.

Los fármacos pueden retardar ritmos autónomos alterando cualesquiera de los cuatro determinantes de la descarga espontánea del marcapaso:

- Disminuir la pendiente de la fase 4.
- Incrementar el potencial umbral.
- Aumentar el potencial diastólico máximo.
- Incrementar la duración del potencial de acción (APD).

La *adenosina* y la *acetilcolina* pueden aumentar el potencial diastólico máximo y los *antagonistas de receptores adrenérgicos* β suelen disminuir la pendiente de la fase 4. El bloqueo de los conductos de Na^+ o de Ca^+ suele originar una alteración del umbral y el bloqueo de conductos del K^+ cardiacos prolonga el potencial de acción.

Los antiarrítmicos pueden bloquear arritmias debidas a DAD o EAD por dos mecanismos principales:

- Inhibición del desarrollo de posdespolarizaciones.
- Interferencia con la corriente interna (por lo general a través de conductos de Na^+ o de Ca^{2+}), que originan el latido.

Cuadro 29-2

Una conducta mecanística en el tratamiento antiarrítmico.

ARRITMIA	MECANISMO COMÚN	TRATAMIENTO INMEDIATO[a]	TRATAMIENTO PROLONGADO[a]
Despolarizaciones auriculares, nodales o ventriculares prematuras	Desconocido	No está indicada	No está indicada.
Fibrilación auricular	Reentrada "funcional" desorganizada Estimulación continua del nódulo AV y frecuencia ventricular irregular, con frecuencia rápida	1. Controlar respuesta ventricular: bloqueo de nódulo AV[b] 2. Restablecer el ritmo sinusal: cardioversión DC Igual que la fibrilación auricular	1. Control de la respuesta ventricular: bloqueo del nódulo AV.[b] 2. Conservar el ritmo normal: bloqueo de conductos del K^+, bloqueo de conductos del Na^+, bloqueo de conductos de Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 segundo.
Aleteo auricular	Circuito de reentrada estable en aurícula derecha Frecuencia ventricular a menudo rápida irregular	Igual que la fibrilación auricular	Igual que la fibrilación auricular. Fármacos que bloquean el nódulo AV especialmente convenientes para evitar ↑ frecuencia ventricular. Ablación en casos seleccionados.[c]
Taquicardia auricular	Aumento de la automaticidad, automaticidad relacionada con DAD o reentrada dentro de la aurícula	*Adenosina	Igual que la fibrilación auricular Ablación del "foco" de taquicardia.[c]
Taquicardia nodal AV de reentrada (PSVT)	Circuito reentrante dentro del nódulo AV o cerca de él	Bloqueo del nódulo AV Menos común: ↑ tono vagal (digital, edrofonio, fenilefrina)	*Bloqueo del nódulo AV Flecainida Propafenona *Ablación[c]
Arritmias asociadas con síndrome de WPW: 1. Reentrada AV (PSVT) 2. Fibrilación auricular con conducción auriculoventricular por vía accesoria	Reentrada (figura 29-7) Frecuencia muy rápida por propiedades no decrementales de la vía accesoria	Igual que la reentrada del nódulo AV *Cardioversión DC *Procainamida Lidocaína	Bloqueo de conductos del K^+. Bloqueo de conductos del Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 s. *Ablación[c] Bloqueo de los conductos del K^+. Bloqueo de los conductos del Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 s (pueden ser perjudiciales los bloqueadores del nódulo AV).
VT en pacientes con infarto del miocardio remoto	Reentrada cerca del borde del infarto del miocardio cicatrizado	Amiodarona Procainamida Cardioversión DC Adenosina[e]	*ICD.[d] *Amiodarona. Bloqueo de los conductos del K^+. Bloqueo de los conductos del Na^+.

(*continúa*)

Cuadro 29-2

Una conducta mecanística en el tratamiento antiarrítmico (*continuación*).

ARRITMIA	MECANISMO COMÚN	TRATAMIENTO INMEDIATO[a]	TRATAMIENTO PROLONGADO[a]
VT en pacientes sin cardiopatía estructural	DAD desencadenadas por ↑ tono simpático	Verapamilo[e] Bloqueadores β[e] Cardioversión DC *Cardioversión DC	Verapamilo[e] Bloqueadores β[e]
VF	Reentrada desorganizada	Lidocaína Amiodarona Procainamida Marcapaso	*ICD[d] *Amiodarona Bloqueo de los conductos del K^+ Bloqueo de los conductos del Na^+
Taquicardia ventricular en entorchado (*torsades de pointes*), congénita o adquirida (con frecuencia relacionada con fármacos)	Actividad desencadenada relacionada con EAD	Magnesio Isoproterenol	Bloqueo β Marcapaso

** Indica el tratamiento de elección.*

[a] La farmacoterapia inmediata se administra por vía intravenosa; el tratamiento prolongado implica el uso oral[t] por tiempo prolongado.

[b] Es posible bloquear el nódulo AV clínicamente con adenosina, bloqueo de los conductos del Ca^{2+}, bloqueo de receptores adrenérgicos β o aumento del tono vagal (un efecto antiarrítmico mayor de los glucósidos de la digital).

[c] La ablación es un procedimiento en el cual se identifica el tejido que origina la conservación de una taquicardia mediante técnicas de registro especializadas y a continuación se destruye de manera selectiva, por lo general mediante ondas de radio de alta frecuencia que se suministran a través de un catéter colocado en el corazón.

[d] ICD, cardiovertor/desfibrilador implantado. Un dispositivo que puede detectar VT o VF y proporcionar marcapaso, choques cardiovertores, o ambos, a fin de restablecer el ritmo normal.

[e] Pueden ser perjudiciales en VT reentrante y en consecuencia deben utilizarse para tratamiento inmediato sólo si es seguro el diagnóstico. DAD, posdespolarización tardía; EAD, posdespolarización temprana; WPW, Wolff-Parkinson-White; PSVT, taquicardia supraventricular paroxística; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular.

Por tanto, las arritmias por DAD inducidas por digital pueden inhibirse con *verapamilo* (que bloquea el desarrollo de DAD al disminuir la entrada de Ca^{2+} y su almacenamiento/liberación subsiguientes) o con *quinidina* (que bloquea los conductos de Na^+, lo que eleva el umbral necesario para producir el latido anormal). Asimismo, en arritmias relacionadas con latidos desencadenados por EAD se utilizan dos métodos (cuadros 29-1 y 29-2). Las EAD pueden inhibirse acortando la duración del potencial de acción; en la práctica, se acelera la frecuencia cardiaca con la infusión de *isoproterenol* o un marcapaso. Los latidos desencadenados que surgen por despolarizaciones tempranas (EAD) pueden inhibirse con Mg^{2+} sin normalizar la repolarización *in vitro* o el intervalo QT. En pacientes con intervalo QT prolongado congénito, suelen ocurrir taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*) con el estrés adrenérgico; los tratamientos incluyen bloqueo adrenérgico β (que no acorta el intervalo QT) así como marcapaso.

En la reentrada determinada anatómicamente, los medicamentos pueden suprimir la arritmia bloqueando la propagación del potencial de acción. En el ejemplo de las arritmias relacionadas con WPW, es probable que sean eficaces los fármacos que prolongan la refractariedad del nódulo AV y retardan la conducción nodal AV, como los bloqueadores del conducto del Ca^{2+}, antagonistas de receptores adrenérgicos β o glucósidos de digital. Por el contrario, el enlentecimiento de la conducción en circuitos de reentrada funcionales puede cambiar la trayectoria sin extinguir el circuito. Por lo general, la conducción lenta favorece el desarrollo de arritmias por reentrada, mientras que la estrategia más probable para terminar una reentrada de origen funcional es prolongar el periodo refractario. En los miocitos auriculares y ventriculares, el estado refractario puede prolongarse si se retrasa la recuperación de los conductos de Na^+ luego de la desactivación. Los fármacos que bloquean conductos del Na^+ suelen cambiar la dependencia de la recuperación de bloqueo en el voltaje (figura 29-5*B*) y prolongar así la refractariedad (figura 29-10). Los medicamentos que aumentan la duración del potencial de acción sin acción directa en los conductos del Na^+ (p. ej., por bloqueo de corrientes rectificadoras tardías) también prolongarán la refractariedad. En tejidos de respuesta lenta, el bloqueo de los conductos del Ca^{2+} prolonga la refractariedad.

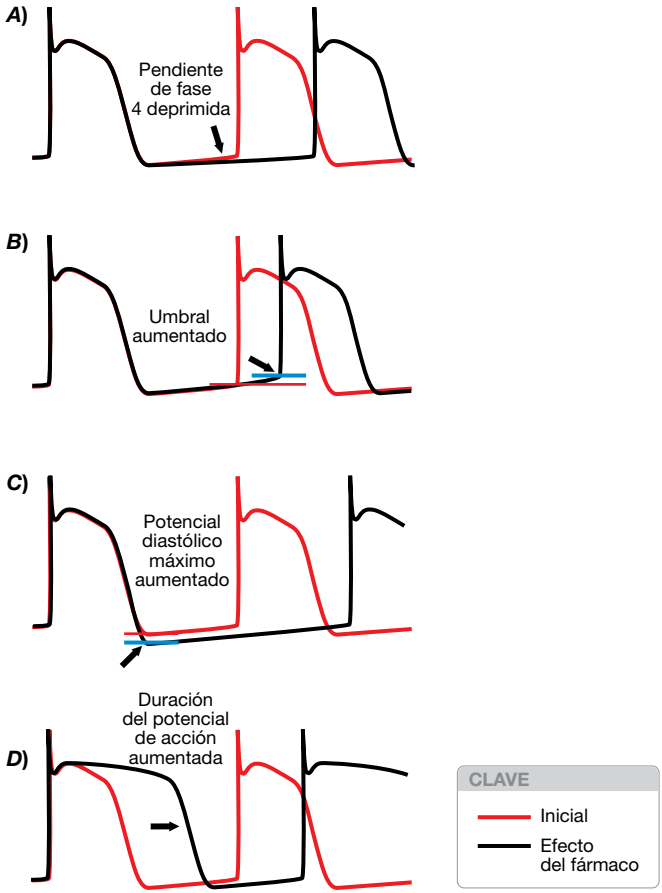


Figura 29-9 *Cuatro maneras de reducir la frecuencia de descarga espontánea.* La línea horizontal azul representa el potencial umbral.

BLOQUEO DEL CONDUCTO DE IONES DEPENDIENTE DEL ESTADO

Un concepto fundamental es que los medicamentos que bloquean conductos iónicos se unen a sitios específicos en las proteínas de los mismos a fin de modificar la función (p. ej., disminuir la corriente) y que la afinidad de la proteína del canal iónico por el medicamento en sus sitios efectores varía a medida que la proteína del conducto iónico viaja de manera alternativa entre estados funcionales (figura 29-2). Los agentes más útiles de este tipo bloquean los conductos de Na^+ abiertos y/o inactivados y tienen muy poca afinidad por conductos en estado de reposo. En consecuencia, con cada potencial de acción, los medicamentos se unen a conductos del Na^+ y los bloquean, y en cada intervalo diastólico se disocian los fármacos y se libera el bloqueo. Cuando aumenta la frecuencia cardiaca, disminuye el tiempo disponible para la disociación y se incrementa el bloqueo de conductos del Na^+ en equilibrio dinámico. El ritmo de recuperación del bloqueo también se retarda a medida que se despolarizan las células, como en la isquemia. Ello explica el hallazgo de la depresión de la corriente de Na^+ por los bloqueadores de conductos del Na^+ y en consecuencia de la conducción, en mayor grado en tejidos isquémicos que en los normales. También puede ser importante el bloqueo del estado abierto comparado con el estado inactivado para determinar los efectos de algunos medicamentos. El incremento de la duración del potencial de acción, que origina un aumento relativo del tiempo que transcurre en el estado inactivado puede aumentar el bloqueo por fármacos que se unen a conductos inactivados, como la lidocaína o amiodarona.

La velocidad de recuperación del bloqueo suele expresarse como una constante de tiempo ($\tau_{recuperación}$, el tiempo necesario es de ~ 63% de un proceso determinado de manera exponencial). En algunos medicamentos como la lidocaína, el $\tau_{recuperación}$ es tan corto (<<1 s) que la recuperación del bloqueo es muy rápida y el bloqueo importante de los conductos del Na^+ sólo ocurre en tejidos impulsados con rapidez, en particular en la isquemia. Por el contrario, los fármacos como la *flecainida* tienen valores de $\tau_{recuperación}$ tan prolongados (>10 s) que en general se bloquean el mismo

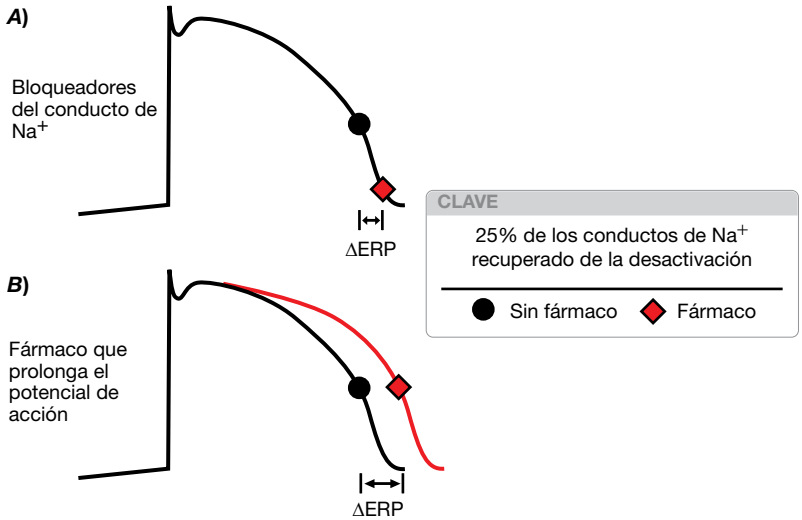


Figura 29-10 *Dos maneras de aumentar el estado refractario.* El *punto negro* indica el punto en el que un número suficiente de conductos de Na^+ (un 25% arbitrario; figura 29-5*B*) se recuperó de la desactivación para permitir un estímulo prematuro a fin de generar una respuesta propagada en ausencia de un fármaco. El bloqueo de los conductos de Na^+ ***A)*** desplaza la dependencia del voltaje de la recuperación (figura 29-5*B*) y retrasa el punto en el que 25% de los conductos ya se recuperó (*rombo rojo*), lo que prolonga el estado refractario. Si el fármaco también se disocia lentamente del conducto (figura 29-11), el estado refractario de los tejidos de respuesta rápida en realidad puede extenderse más allá de la repolarización completa ("carácter refractario posterior a la repolarización"). Los fármacos que prolongan el potencial de acción ***B)*** también prolongan el punto en el que el porcentaje arbitrario de los conductos de Na^+ ya se recuperó de la desactivación, incluso sin interacción directa con los conductos de Na^+. ERP, periodo refractario efectivo.

número de conductos del Na^+ durante la sístole y la diástole. Como resultado, ocurre una desaceleración notable de la conducción incluso en tejidos normales a ritmos normales.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIARRÍTMICOS

Hasta el grado en que es posible predecir las acciones clínicas de los medicamentos, es útil clasificarlos por sus propiedades electrofisiológicas comunes. Sin embargo, ocurren diferencias en los efectos farmacológicos incluso entre medicamentos que comparten la misma clasificación, algunos de los cuales pueden originar las diferencias clínicas que se observan en las respuestas a fármacos de la misma "clase" amplia (cuadro 29-3). Otra forma de abordar el tratamiento es intentar clasificar los mecanismos de las arritmias y a continuación dirigir la farmacoterapia al mecanismo electrofisiológico que es más probable que termine o evite la arritmia (cuadro 29-2).

Bloqueo de los conductos del sodio (Na^+). El grado al cual se bloquean los conductos del Na^+ depende principalmente de la frecuencia cardiaca, el potencial de membrana así como de las características fisicoquímicas específicas de los medicamentos que determinan la $\tau_{recuperación}$ (figura 29-11). Cuando se bloquean los conductos del Na^+, disminuye la excitabilidad (p. ej., se requiere una despolarización de la membrana mayor para que los conductos del Na^+ pasen de los estados de reposo a abierto). Es probable que este cambio en el umbral de excitabilidad contribuya al hallazgo clínico de la tendencia de los bloqueadores de conductos del Na^+ a incrementar tanto el umbral del marcapaso como la energía necesaria para desfibrilación.

Estos efectos perjudiciales pueden ser importantes si se utilizan antiarrítmicos en pacientes con marcapasos o desfibriladores implantados. El bloqueo de los conductos del Na^+ disminuye la velocidad de conducción en tejidos de respuesta rápida y aumenta la duración de QRS. Dosis usuales de flecainida prolongan los intervalos QRS 25% o más durante el ritmo normal, en tanto que la lidocaína aumenta los intervalos QRS sólo a frecuencias cardiacas muy rápidas. Los medicamentos con valores de $\tau_{recuperación}$ mayores de 10 s (p. ej., flecainida) también tienden a prolongar el intervalo PR; no se sabe si ello representa un bloqueo adicional de conductos del Ca^{2+} (véase más adelante) o el bloqueo de tejidos de respuesta rápida en la región del nódulo auriculoventricular (AV). Los efectos de los medicamentos en el intervalo PR también se modifican en gran medida por efectos autónomos. Por ejemplo, la quinidina tiende en realidad a acortar el intervalo PR, en gran parte como resultado de sus propiedades vagolíticas. El bloqueo de los conductos del Na^+ no afecta ni acorta la duración del potencial de acción; algunos medicamentos que bloquean los conductos del Na^+ prolongan los potenciales de acción cardiacos, pero por otros mecanismos, por lo general bloqueando los conductos del K^+ (cuadro 29-3).

Cuadro 29-3

Principales acciones electrofisiológicas de los fármacos antiarrítmicos.

	BLOQUEO DE LOS CONDUCTOS DEL Na^+					
FÁRMACO	$\tau_{RECUPERACIÓN}$[c] (s)	DEPENDENCIA DEL ESTADO[c]	↑ APD	BLOQUEO DE LOS CONDUCTOS DEL CA^{2+}	EFECTOS AUTÓNOMOS	OTROS EFECTOS
Lidocaína	0.1	I > O				
Fenitoína	0.2	I				
Mexiletina[a]	0.3					
Procainamida	1.8	O	✓		Bloqueo ganglionar (en especial intravenoso)	✓: El metabolito prolonga APD
Quinidina	3	O	✓	(x)	Bloqueo α, vagolítico Anticolinérgico	
Disopiramida[b]	9	O	✓		Anticolinérgico	
Propafenona[b]	11	O ≈ I	✓		Bloqueo β (efecto clínico variable)	
Flecainida[a]	11	O	(x)	(x)		
Bloqueadores β: propranolol[b]					Bloqueo β	Bloqueo de los conductos del Na^+ *in vitro*
Sotalol[b]			✓		Bloqueo β	
Amiodarona, dronedarona	1.6	I	✓	(x)	Bloqueo β no competitivo	Acción antitiroidea
Dofetilida			✓			
Ibutilida			✓			
Verapamilo[a]				✓		
Diltiazem[a]				✓		
Digoxina					✓: Estimulación vagal	✓: Inhibición de Na^+, K^+-ATPasa
Adenosina				✓	✓: Activación de receptores de adenosina	✓: Activación de corriente de K^+ hacia fuera
Magnesio				? ✓		No se comprende bien el mecanismo

✓Indica un efecto importante en la mediación de la acción clínica de un fármaco. (x) Indica un efecto demostrado cuya relación con la acción del fármaco en pacientes se ha establecido menos bien.

[a]Indica fármacos prescritos como racematos, y se piensa que los enantiómeros ejercen efectos electrofisiológicos similares.

[b]Indica racematos de los cuales se han publicado diferencias clínicamente importantes en las propiedades electrofisiológicas de enantiómeros individuales (véase texto). Un método de clasificación de los fármacos es:

Clase	Principal acción
I	*Bloqueo de los conductos del Na^+*
II	*Bloqueo β*
III	*Prolongación del potencial de acción (por lo general por bloqueo de los conductos del K^+)*
IV	*Bloqueo de los conductos del Ca^{2+}*

En esta lista se incluyeron los medicamentos siguiendo este esquema. Sin embargo, es importante recordar que muchos fármacos tienen múltiples efectos que contribuyen a sus acciones clínicas. En ocasiones es útil desde el punto de vista clínico subclasificar los bloqueadores de los conductos del Na^+ por sus ritmos de recuperación del bloqueo inducido por fármacos ($\tau_{recuperación}$) bajo condiciones fisiológicas. Debido a que ésta es una variable continua y puede modularse por factores como despolarización del potencial de reposo, estas distinciones pueden tornarse confusas: clase Ib, $\tau_{recuperación}$ < 1 s; clase Ia, $\tau_{recuperación}$ 1-10 s; clase Ic, $\tau_{recuperación}$ > 10 s. Estos efectos de clase y subclase se asocian con cambios precisos en el ECG, toxicidades de "clase" características y eficacia en síndromes de arritmia específicos (véase texto).

[c]Estos datos dependen de condiciones experimentales, incluyendo especie y temperatura. Los valores de $\tau_{recuperación}$ citados son de Courtney (1987). O, bloqueador en estado abierto; I, bloqueador en estado inactivado; APD, duración del potencial de acción.

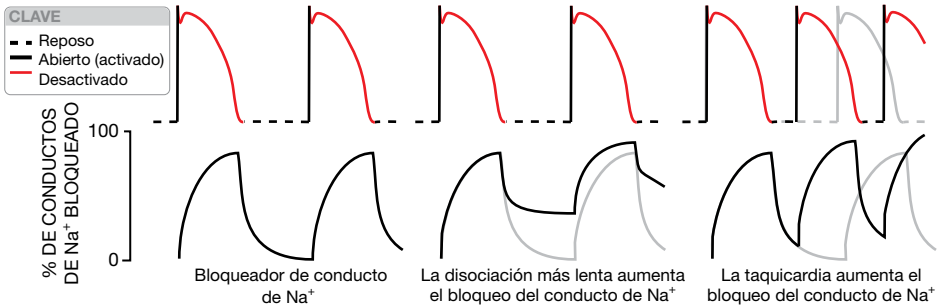


Figura 29-11 *Recuperación del bloqueo de los conductos de Na^+ durante la diástole.* Esta recuperación es el factor crítico que determina la magnitud del bloqueo del conducto de Na^+ en estado estable. Los bloqueadores del conducto de Na^+ unen (y bloquean) los conductos de Na^+ en los estados abierto y/o desactivado, lo que produce cambios fásicos en la magnitud del bloqueo durante el potencial de acción. En el panel *intermedio*, un descenso en el ritmo de recuperación del bloqueo aumenta la magnitud del bloqueo. Distintos fármacos tienen diferentes ritmos de recuperación y la despolarización disminuye la velocidad de recuperación. El aumento en la frecuencia cardiaca, que proporciona menos tiempo para el estado de reposo, también aumenta la magnitud del bloqueo (*panel derecho*). (Modificada a partir de Roden D.M., Echt D.S., Lee J.T., Murray K.T. Clinical pharmacology of antiarrhythmic agents. En: Josephson M.E., ed. *Sudden Cardiac Death*. London: Blackwell Scientific; 1993:182-185, con autorización de Wiley-Blackwell Publishing.)

El bloqueo de los conductos del Na^+ disminuye la automaticidad (figura 29-9*B*) y puede inhibir la actividad desencadenada que surge por posdespolarizaciones tardías o tempranas (DAD o EAD). Muchos bloqueadores de los conductos del Na^+ también disminuyen la pendiente de la fase 4 (figura 29-9*A*). En la reentrada definida anatómicamente, los bloqueadores de los conductos del Na^+ pueden disminuir la conducción lo suficiente para extinguir el frente de onda de reentrada en propagación. Sin embargo, como se describió, la desaceleración de la conducción debida al bloqueo de los conductos del Na^+ puede exacerbar la reentrada. En consecuencia, que un medicamento exacerbe o suprima las arritmias de reentrada depende del equilibrio entre sus efectos en la refractariedad y en la conducción en un circuito de reentrada particular. La *lidocaína* y la *mexiletina* tienen valores de $\tau_{recuperación}$ cortos y no son útiles en la fibrilación o el aleteo auriculares, en tanto que la *quinidina*, *flecainida*, *propafenona* y fármacos similares son eficaces en algunos pacientes. Muchos de estos medicamentos deben parte de su actividad antiarrítmica al bloqueo de conductos del potasio (K^+).

Bloqueo de la corriente tardía en el conducto de Na^+. La variante 3 del síndrome de QT largo (LQT3) se caracteriza por la corriente de entrada tardía de Na^+ causada por defectos en la desactivación de la isoforma cardiaca del conducto de Na^+. Esta corriente tardía prolonga la APD y predispone a la arritmia. Muchos fármacos con efectos anestésicos locales, incluida la *mexiletina*, bloquean de manera preferente esta corriente tardía y pueden usarse en el tratamiento exitoso de pacientes con LQT3.

Toxicidad por antagonistas de los conductos del Na^+. La desaceleración de la conducción en posibles circuitos de reentrada explica la toxicidad de los medicamentos que bloquean los conductos del Na^+ (cuadro 29-1). Por ejemplo, el bloqueo de los conductos del Na^+ disminuye la velocidad de conducción y en consecuencia retarda la frecuencia del aleteo auricular. La función normal del nódulo AV permite que penetre en el ventrículo un número mayor de impulsos y en realidad puede aumentar la frecuencia cardiaca (figura 29-9). En consecuencia, la frecuencia en el aleteo auricular puede disminuir de 300/min, con una conducción AV 2:1 o 4:1 (es decir, una frecuencia cardiaca de 150 o 75 latidos/min), a 220/min, pero con una transmisión 1:1 al ventrículo (es decir, una frecuencia cardiaca de 220 latidos/min), con consecuencias potencialmente desastrosas. Esta forma de arritmia inducida por medicamentos es en especial común con la quinidina porque también aumenta la conducción nodal AV a través de sus propiedades vagolíticas; se han implicado también la flecainida y la propafenona. El tratamiento con bloqueadores de conductos del Na^+ en pacientes con taquicardia ventricular de reentrada después de un infarto del miocardio (MI) puede aumentar la frecuencia y gravedad de los episodios de arritmia. La desaceleración de la conducción permite que el frente de onda de reentrada persista dentro del circuito de la taquicardia. Estas arritmias exacerbadas por medicamentos pueden ser muy difíciles de tratar y se ha publicado mortalidad por taquicardia ventricular inducida por medicamentos resistente al tratamiento. En estos casos, también puede ser útil la administración intravenosa de sodio (Na^+).

Prolongación del potencial de acción. Casi todos los medicamentos que prolongan el potencial de acción lo llevan a cabo bloqueando los conductos de K^+, aunque el incremento de la corriente interna del Na^+ también puede prolongarlo. Es posible que el incremento de la corriente hacia el interior sustente la prolongación (y la supresión de la arritmia) por *ibutilida*. El antagonismo de los conductos del K^+ cardiacos aumenta la duración del potencial de acción y reduce la automaticidad normal (figura 29-9*D*). La mayor duración del potencial de acción, que se observa como un incremento del intervalo QT, aumenta la refractariedad (véase figura 29-10) y en consecuencia debe ser un

medio eficaz para tratar la reentrada. En estudios experimentales, el bloqueo de conductos del K^+ produce una serie de efectos convenientes: disminución de la energía de desfibrilación necesaria, inhibición de la fibrilación ventricular debida a isquemia aguda y aumento de la contractilidad. Casi todos los medicamentos que bloquean conductos del K^+ también interactúan con receptores adrenérgicos β (*sotalol*) u otros conductos (p. ej., amiodarona y quinidina) (cuadro 29-3). Al parecer, la amiodarona y el sotalol son cuando menos tan eficaces como los medicamentos con propiedades bloqueadoras de los conductos del Na^+ predominantes tanto en arritmias auriculares como ventriculares. Se dispone, asimismo, de medicamentos "puros" que prolongan el potencial de acción (como *dofetilida* e *ibutilida*).

Toxicidad de fármacos que prolongan el intervalo QT. Casi todos estos medicamentos prolongan de manera desproporcionada los potenciales de acción cardiacos cuando es lenta la frecuencia cardiaca subyacente y pueden causar taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*) (cuadro 29-1). Si bien suele observarse este efecto con antiarrítmicos que prolongan QT, puede ocurrir más rara vez con fármacos que se utilizan para indicaciones no cardiacas. Con estos medicamentos, el riesgo de *torsade de pointes* sólo se manifiesta después de utilizarse ampliamente en el mercado. Las hormonas sexuales modifican los conductos iónicos cardiacos y es posible que expliquen la mayor incidencia clínica de taquicardia ventricular en entorchado farmacoinducida en mujeres.

Bloqueo de los conductos del calcio (Ca^{2+}). Los principales efectos electrofisiológicos que resultan del bloqueo de los conductos del Ca^{2+} cardiacos son en tejidos de los nódulos cardiacos. Las dihidropiridinas, como la *nifedipina*, que suelen utilizarse en la angina y la hipertensión, bloquean de manera preferencial conductos del Ca^{2+} en músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardiacos, como aceleración de la frecuencia cardiaca, resultan principalmente de la activación simpática refleja secundaria a vasodilatación periférica. Sólo el *verapamilo*, *diltiazem* y *bepridilo* bloquean conductos del Ca^{2+} en miocitos a las dosis que se utilizan en clínica. Estos medicamentos suelen desacelerar la frecuencia cardiaca (figura 29-9*A*), aunque, cuando es notable, la hipotensión puede causar activación simpática refleja y taquicardia. Disminuye la velocidad de conducción del nódulo AV, de tal manera que aumenta el intervalo PR. El bloqueo del nódulo auriculoventricular resulta de una conducción *decreciente* y aumento de la refractariedad nodal AV, que constituye la base para el uso de bloqueadores de conductos del Ca^{2+} en arritmias de reentrada cuyo circuito incluye el nódulo AV, como la taquicardia auriculoventricular reentrante (figura 29-7).

Otra indicación importante de la terapéutica antiarrítmica es reducir la frecuencia ventricular en el aleteo o la fibrilación auriculares. Al parecer, las formas raras de taquicardia ventricular son mediadas por DAD y responden al verapamilo. Este fármaco y el diltiazem parenterales se aprobaron para la conversión rápida de PSVT en ritmo sinusal y el control temporal de la frecuencia ventricular rápida en el aleteo o la fibrilación auriculares. Puede utilizarse verapamilo oral aunado a digoxina a fin de controlar la frecuencia ventricular en el aleteo o la fibrilación auriculares crónicas y para la profilaxia de taquicardias supraventriculares paroxísticas recurrentes (PSVT). A diferencia de los antagonistas de receptores adrenérgicos β, no se ha demostrado que los bloqueadores de los conductos del Ca^{2+} disminuyan la mortalidad después de infartos del miocardio.

Verapamilo y diltiazem. El principal efecto adverso del verapamilo o el diltiazem intravenosos es hipotensión, en particular con la administración en bolo. Éste es un problema particular si los fármacos se usan de manera equivocada en pacientes con taquicardia ventricular (en los que los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} casi nunca son efectivos) mal diagnosticados como taquicardia por reentrada del nódulo AV. También es frecuente hipotensión en pacientes que reciben otros vasodilatadores, incluyendo quinidina, y en enfermos con disfunción ventricular izquierda subyacente, que pueden exacerbar los medicamentos. Ocurren asimismo, bradicardia sinusal o bloqueo AV graves, en especial en pacientes que también reciben bloqueadores β. Con el tratamiento oral, tienden a ser menos graves estos efectos adversos.

El *verapamilo* se prescribe como un racemato. El L-verapamilo es un bloqueador de los conductos del calcio más potente que el D-verapamilo. Sin embargo, con el tratamiento oral, el L-enantiómero sufre un metabolismo hepático de primer paso más extenso. Por esta razón, una concentración determinada de verapamilo prolonga el intervalo PR en mayor grado cuando se administra por vía intravenosa (en la que las concentraciones de los enantiómeros L y D son equivalentes) que cuando se proporciona por vía oral. El *diltiazem* también se somete a un metabolismo hepático de primer paso extenso y ambos medicamentos tienen metabolitos que ejercen acciones bloqueadoras del conducto del calcio (Ca^{2+}). Los efectos secundarios durante el tratamiento con verapamilo o diltiazem están determinados en gran parte por la cardiopatía subyacente y la terapéutica concomitante; no se miden de manera sistemática las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Ambos medicamentos pueden aumentar la concentración sérica de digoxina, aunque la magnitud de este efecto es variable; en pacientes con fibrilación auricular puede haber una desaceleración excesiva de la respuesta ventricular. El verapamilo oral puede causar estreñimiento.

Bloqueo de los receptores adrenérgicos β. La estimulación adrenérgica β aumenta la magnitud de la corriente de Ca^{2+} y retarda su inactivación, incrementa la magnitud de las corrientes repolarizantes de K^+ y Cl^-, aumenta la corriente de marcapaso (y en consecuencia incrementa la frecuencia sinusal), aumenta el Ca^{2+} almacenado en el SR y, bajo condiciones fisiopatológicas, puede incrementar las arritmias mediadas por posdespolarizaciones tardía y temprana (DAD y EAD). Los incrementos de la epinefrina en plasma que acompañan al estrés intenso (p. ej., infarto agudo del miocardio, después de reanimación de paro cardiaco) disminuyen el K^+ sérico, en especial en pacientes que reciben tratamiento prolongado con diuréticos. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β inhiben estos efectos y pueden

ser antiarrítmicos porque reducen la frecuencia cardiaca, disminuyen la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} e inhiben la automaticidad mediada por posdespolarización. Al parecer, la hipopotasemia inducida por epinefrina es mediada por receptores adrenérgicos β_2 y se bloquea por antagonistas "no cardioselectivos" como *propranolol* (capítulo 12). En el tejido con isquemia aguda, los bloqueadores β aumentan la energía necesaria para fibrilar el corazón, una acción antiarrítmica. Estos efectos pueden contribuir a la mortalidad reducida observada en estudios clínicos de tratamiento inmediato y prolongado con bloqueadores β después de un infarto del miocardio.

Como sucede con los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} y digital, los bloqueadores β aumentan el tiempo de conducción nodal (aumentan el intervalo PR) y prolongan el estado refractario del nódulo AV; por tanto, son útiles para terminar las arritmias por reentrada que afectan al nódulo AV y para controlar la respuesta ventricular en la fibrilación o el aleteo auriculares. En muchos sujetos con el síndrome de QT largo congénito y muchos otros pacientes, las arritmias se desencadenan por estrés físico o emocional; en estos casos pueden ser útiles los bloqueadores β. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β también son eficaces para controlar las arritmias debidas a bloqueadores de los conductos del Na^+; este efecto puede deberse en parte a desaceleración de la frecuencia cardiaca, que a continuación disminuye el grado de desaceleración de la conducción dependiente de la frecuencia por bloqueadores de los conductos del Na^+. Los efectos secundarios del bloqueo β incluyen fatiga, broncoespasmo, hipotensión, impotencia, depresión, agravación de los síntomas de la enfermedad vascular periférica y ocultamiento de síntomas de hipoglucemia en los pacientes diabéticos (capítulo 12). En pacientes con arritmias por estimulación simpática excesiva (p. ej., feocromocitoma, abstinencia de *clonidina*), los bloqueadores β pueden producir un estímulo adrenérgico α sin oposición, con hipertensión grave y arritmias mediadas por el receptor adrenérgico α. En tales pacientes, las arritmias deben tratarse con antagonistas adrenérgicos α y β, o con un fármaco como *labetalol*, que combina propiedades bloqueadoras α y β. La suspensión súbita del tratamiento crónico con un bloqueador β puede causar síntomas por "rebote"; por tanto, los antagonistas del receptor β se reducen poco a poco durante dos semanas.

Algunos bloqueadores del receptor adrenérgico β. Es probable que la mayoría de los antagonistas adrenérgicos β compartan propiedades antiarrítmicas. Algunos, como el propranolol, también tienen efectos bloqueadores del conducto de Na^+ si alcanzan concentraciones altas. El acebutolol es tan efectivo como la quinidina para suprimir los latidos ectópicos ventriculares, una arritmia que muchos médicos ya no tratan. Es más eficaz el sotalol para muchas arritmias que otros bloqueadores β tal vez por sus acciones bloqueadoras de los conductos del K^+. El *esmolol* es un fármaco selectivo β_1 que tiene una $t_{1/2}$ de eliminación muy corta. El esmolol intravenoso es útil cuando se desea bloqueo adrenérgico β inmediato.

PRINCIPIOS DEL USO CLÍNICO DE ANTIARRÍTMICOS

Los medicamentos que modifican la electrofisiología cardiaca suelen tener un índice terapéutico estrecho. Más aún, los antiarrítmicos pueden inducir nuevas arritmias con consecuencias mortales. En algunas arritmias están indicados tratamientos no farmacológicos, como marcapaso cardiaco, desfibrilación eléctrica o ablación de regiones predeterminadas; otros pacientes no requieren tratamiento alguno, aunque se detecte una arritmia. En consecuencia, a fin de llevar a cabo un tratamiento antiarrítmico óptimo deben aplicarse los principios terapéuticos fundamentales.

1. IDENTIFICACIÓN Y ELIMINACIÓN DE FACTORES PRECIPITANTES

Los factores que suelen precipitar arritmias cardiacas incluyen hipoxia, alteraciones electrolíticas (en especial hipopotasemia), isquemia del miocardio y ciertos medicamentos.

Por ejemplo, la teofilina puede causar taquicardia auricular multifocal, mientras que la taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*) puede originarse no sólo durante el tratamiento con antiarrítmicos que prolongan el potencial de acción, sino también con otros fármacos que no suelen clasificarse por sus efectos en los conductos iónicos, como la eritromicina (capítulo 55); el antiprotozoario pentamidina (capítulo 50); algunos antipsicóticos, en particular tioridazina (capítulo 16); algunos analgésicos, en especial metadona y celecoxib; algunos antieméticos como droperidol y dolasetrón; antihistamínicos como difenhidramina; antimicóticos tipo azol como voriconazol y fluconazol; broncodilatadores como albuterol, formoterol y salmeterol; prednisona; cisaprida; famotidina; tacrolimús; algunos inhibidores de la recaptación de serotonina (incluidos citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina); haloperidol; trazodona; algunos agonistas del receptor $5HT_1$ de la serotonina (p. ej., sumatriptán, zolmitriptán); algunos antirretrovirales (p. ej., efavirenz); la mayoría de los antibióticos tipo quinolona (p. ej., levofloxacina); tizanidina, y ciertos antidepresivos tricíclicos (capítulo 15).

2. ESTABLECER LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

ALGUNAS ARRITMIAS NO DEBEN TRATARSE. La mera detección de una alteración no es sinónimo de necesidad de tratamiento. En el *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST), los pacientes cuyas extrasístoles ventriculares se suprimieron con los potentes bloqueadores del conducto de Na^+ *encainida* (ya no está en el mercado) o *flecainida* se distribuyeron al azar para recibir esos fármacos o placebo. De manera inesperada, la tasa de mortalidad fue dos o tres veces mayor con estos fármacos que en quienes recibieron placebo. Este estudio clínico fundamental resaltó

una vez más el concepto de iniciar el tratamiento sólo cuando es posible identificar un beneficio claro. Cuando los síntomas son atribuibles obviamente a una arritmia en curso, casi siempre es indudable que será favorable terminarla; cuando se utiliza un tratamiento prolongado a fin de prevenir la recurrencia de una arritmia, los riesgos pueden ser mayores. *Entre los antiarrítmicos comentados, sólo se ha demostrado que los bloqueadores adrenérgicos β y, en menor grado, la amiodarona, disminuyen la mortalidad durante el tratamiento a largo plazo.*

SÍNTOMAS DEBIDOS A ARRITMIAS. Si los pacientes con una arritmia no presentan síntomas, será muy difícil establecer algún beneficio terapéutico. Diversos enfermos pueden presentar presíncope, síncope, o incluso paro cardiaco, que tal vez se deba a bradiarritmias o taquiarritmias. La sensación de latidos cardiacos irregulares (es decir, palpitaciones) puede causar muy pocos síntomas en algunas personas y ser incapacitante en otras. Los latidos cardiacos irregulares pueden deberse a contracciones prematuras intermitentes o a una arritmia sostenida como fibrilación auricular (que da por resultado una frecuencia ventricular irregular). Por último, en algunos pacientes las arritmias pueden presentarse con síntomas debidos a disminución del gasto cardiaco. El síntoma más común es disnea, sea en reposo o de esfuerzo. Rara vez, las taquicardias sostenidas pueden producir síntomas no "arrítmicos" (como palpitaciones) pero deprimirán la función contráctil; estos pacientes pueden presentar insuficiencia cardiaca congestiva que se controla tratando la arritmia.

ELECCIÓN ENTRE LOS MÉTODOS TERAPÉUTICOS. En la selección terapéutica se establecen objetivos terapéuticos claros. Por ejemplo, en pacientes con fibrilación auricular se dispone de tres opciones: 1) reducir la respuesta ventricular con medicamentos bloqueadores del nódulo AV como digital, verapamilo, diltiazem o antagonistas adrenérgicos β (cuadro 29-1); 2) restablecer y conservar el ritmo normal con medicamentos como quinidina, flecainida o amiodarona, o 3) decidir no implementar un tratamiento antiarrítmico, en especial si el paciente no tiene en realidad síntomas. La mayoría de los enfermos con fibrilación auricular se benefician con anticoagulación a fin de disminuir la incidencia de apoplejía sin importar los síntomas. Los factores que contribuyen en la elección del tratamiento no sólo incluyen los síntomas sino también el tipo y grado de cardiopatía estructural, el intervalo QT antes de la farmacoterapia, la coexistencia de una enfermedad del sistema de conducción y la presencia de enfermedades no cardiacas (cuadro 29-4). En el paciente poco frecuente con síndrome de WPW y fibrilación auricular, la respuesta ventricular puede ser en extremo rápida y acelerarse de manera paradójica con bloqueadores del nódulo AV, como digital o bloqueadores de los conductos del Ca^{2+}; se ha publicado mortalidad por la farmacoterapia.

Cuadro 29-4

Contraindicaciones de fármacos antiarrítmicos en pacientes específicos.

TRASTORNO	EXCLUIR/USAR CON CAUTELA
Cardiaco	
Insuficiencia cardiaca	Disopiramida, flecainida
Disfunción del nódulo Jerusalén o AV	Digoxina, verapamilo, diltiazem, antagonistas del receptor β, amiodarona
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (riesgo de frecuencia en extremo alta si se desarrolla fibrilación auricular)	Digoxina, verapamilo, diltiazem
Enfermedad por conducción infranodal	Bloqueadores del conducto de Na^+, amiodarona
Estenosis aórtica/subaórtica	Bretilio
Antecedente de infarto miocárdico	Flecainida
Intervalo QT prolongado	Quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona
Trasplante cardiaco	Adenosina
No cardiaco	
Diarrea	Quinidina
Prostatismo, glaucoma	Disopiramida
Artritis	Procainamida crónica
Enfermedad pulmonar	Amiodarona
Temblor	Mexiletina
Estreñimiento	Verapamilo
Asma, enfermedad vascular periférica, hipoglucemia	Bloqueadores β, propafenona

Antes de iniciar el tratamiento es necesario establecer la frecuencia y reproducibilidad de la arritmia porque es posible confundir la variabilidad inherente en la ocurrencia de arritmias con un efecto favorable o adverso de los medicamentos. Las técnicas para esta valoración incluyen registro del ritmo cardiaco por periodos prolongados o valoración de la respuesta del corazón a latidos prematuros inducidos de manera artificial. Es importante reconocer que la farmacoterapia sólo puede ser eficaz de manera parcial. Un descenso marcado en la duración de los paroxismos de fibrilación auricular puede ser suficiente para que un paciente permanezca asintomático.

3. DISMINUCIÓN DE LOS RIESGOS

LOS ANTIARRÍTMICOS PUEDEN CAUSAR ARRITMIAS. Un riesgo bien identificado del tratamiento antiarrítmico es la posibilidad de provocar nuevas arritmias con consecuencias que pueden poner en peligro la vida. Los antiarrítmicos suelen provocar arritmias por diferentes mecanismos (cuadro 29-1). Es necesario identificar estas arritmias provocadas por fármacos porque el tratamiento adicional con antiarrítmicos suele exacerbar el problema. Quizá sea necesario dirigir los tratamientos a los mecanismos subyacentes de las arritmias.

VIGILANCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA. Algunos efectos secundarios de los antiarrítmicos resultan de sus concentraciones plasmáticas excesivas. La medición de los valores plasmáticos y el ajuste de la dosis a fin de conservar la concentración dentro del límite terapéutico prescrito pueden reducir al mínimo algunos efectos secundarios. En muchos enfermos, las reacciones adversas importantes se relacionan con interacciones que incluyen fármacos antiarrítmicos (con frecuencia a concentraciones plasmáticas usuales), factores transitorios como alteraciones electrolíticas o isquemia del miocardio, y el tipo y la extensión de la cardiopatía subyacente.

CONTRAINDICACIONES ESPECÍFICAS PARA EL PACIENTE. Otra forma de reducir al mínimo los efectos adversos de los antiarrítmicos es evitar ciertos fármacos en determinados grupos de pacientes. Por ejemplo, los pacientes con antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva tienen una proclividad particular a desarrollar insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con disopiramida. En otros casos puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de los medicamentos de exacerbaciones de una enfermedad subyacente. La amiodarona puede causar enfermedad pulmonar intersticial; en consecuencia, no es aconsejable utilizarla en enfermos con trastornos pulmonares avanzados en quienes sería difícil detectar el desarrollo de este efecto adverso potencialmente mortal. Las enfermedades específicas que constituyen contraindicaciones relativas o absolutas para los fármacos específicos se listan en el cuadro 29-4.

4. CONSIDERAR LA ELECTROFISIOLOGÍA DEL CORAZÓN COMO "BLANCO MÓVIL"

La electrofisiología cardiaca varía de manera dinámica como respuesta a influencias externas, como el tono autonómico cambiante, isquemia miocárdica y estiramiento miocárdico. Por ejemplo, como respuesta a la isquemia miocárdica, el corazón normal experimenta cambios en el potencial de reposo, velocidad de conducción, concentración intracelular de Ca^{2+} y repolarización, cualesquiera de los cuales puede causar arritmias o alterar la respuesta al tratamiento antiarrítmico.

ANTIARRÍTMICOS

Los resúmenes de las características electrofisiológicas y farmacocinéticas importantes de los fármacos considerados aquí se presentan en los cuadros 29-3 y 29-5, respectivamente. Los bloqueadores del conducto de Ca^{2+} y los antagonistas adrenérgicos β se describen en los capítulos 12, 27 y 28. Los fármacos se presentan en orden alfabético.

ADENOSINA. La adenosina es un nucleósido natural que se administra en bolo intravenoso rápido para la terminación aguda de las arritmias supraventriculares por reentrada. La adenosina también se ha usado para producir hipotensión controlada durante algunos procedimientos quirúrgicos y en el diagnóstico de la enfermedad coronaria. Al parecer, el ATP intravenoso tiene efectos similares a los de la adenosina.

Efectos farmacológicos. Los efectos de la adenosina son mediados a través de GPCR específicos. La adenosina activa la corriente de K^+ sensible a acetilcolina en la aurícula y los nódulos sinusal y AV y da por resultado un acortamiento de la duración del potencial de acción (APD), hiperpolarización y desaceleración de la automaticidad normal (figura 29-9*C*). La adenosina también inhibe los efectos electrofisiológicos del incremento del AMP cíclico celular que ocurre con la estimulación simpática. Debido a que la adenosina reduce en consecuencia las corrientes de Ca^{2+}, puede ser antiarrítmica incrementando la refractariedad del nódulo AV e inhibiendo las DAD desencadenadas por estimulación simpática. La administración de un bolo intravenoso de adenosina retarda de manera transitoria la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nódulo AV y aumenta la refractariedad de este último. Un bolo de adenosina puede producir activación simpática transitoria interactuando con barorreceptores carotídeos; una venoclisis continua suele causar hipotensión.

Cuadro 29-5

Características farmacocinéticas y dosis de fármacos antiarrítmicos.

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD: Metabolismo de primer paso disminuido	UNIÓN A PROTEÍNAS > 80%	ELIMINACIÓN: Renal	ELIMINACIÓN: Hepática	ELIMINACIÓN: Otra	$t_{1/2}$* DE ELIMINACIÓN	METABOLITOS ACTIVOS	C_p EFECTIVO[b]	DOSIS USUALES[c]: Dosis de carga	DOSIS USUALES[c]: Dosis de mantenimiento
Adenosina[d]					✓	<10 s	✓		6 a 12 mg (sólo IV)	
Amiodarona		✓		✓		wk	✓	0.5 a 2 µg/mL	800 a 1 600 mg/día × 1 a 3 semanas (IV: 1 000 mg en 24 h)	400 mg/día (IV: 0.5 mg/min)
Digoxina	–80%		✓			36 h		0.5 a 2.0 ng/mL	0.6 a 1 mg en 12 a 24 horas	0.0625 a 0.5 mg/24 h
Diltiazem	✓			✓		4 h	(x)		0.25 mg/kg en 10 min (IV)	5-15 mg/h (IV); 180 a 360 mg/día dividido en 3 a 4 dosis (liberación inmediata); 120 a 180 mg/24 h (liberación extendida)[e]
Disopiramida	> 80%		✓	✓		4 a 10 h	(x)	2 a 5 µg/mL		150 mg/6 h (liberación inmediata); 300 mg (liberación controlada)[f]
Dofetilida	> 80%		✓	(x)		7 a 10 h				0.5 mg/12 h
Dronedarona	✓	> 98 %	✓			13 a 19 h	✓			400 mg/12 h
Esmolol					✓	5 a 10 min			0.5 mg/kg/min en 1 min (IV)	0.05 a 0.3 mg/kg/min durante 4 min (IV)
Flecainida	> 80%			✓		10 a 18 h		0.2 a 1 µg/mL		50 a 100 mg c/12 h

(*continúa*)

Cuadro 29-5

Características farmacocinéticas y dosis de fármacos antiarrítmicos (*continuación*).

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD: Metabolismo de primer paso disminuido	UNIÓN A PROTEÍNAS > 80%	ELIMINACIÓN: Renal	ELIMINACIÓN: Hepática	ELIMINACIÓN: Otra	$t_{1/2}$* DE ELIMINACIÓN	METABOLITOS ACTIVOS	C_p EFECTIVO[b]	DOSIS USUALES[c]: Dosis de carga	DOSIS USUALES[c]: Dosis de mantenimiento
Ibutilida	✓			✓		6 h			1 mg (IV) en 10 min; puede repetirse una vez 10 min después	
Lidocaína	✓	✓		✓		120 min	(x)	1.5 a 5 µg/mL	50 a 100 mg administrados a 25 a 50 mg/min (IV)	1 a 4 mg/min (IV)
Mexiletina	> 80%			✓		9 a 15 h		0.5 a 2 µg/mL	400 mg	200 mg c/8 h
Procainamida	> 80%		✓	✓		3 a 4 h	✓	4 a 8 µg/mL	500 a 600 mg (IV) administrados a 20 mg/min	2 a 6 mg/min (IV) 250 mg c/3 h; 500 a 1 000 mg c/6 h
(*N*-Acetilprocainamida)	(> 80%)		(✓)			(6 a 10 h)		(10 a 20 µg/mL)		
Propafenona	✓			✓		2 a 32 h	✓	< 1 µg/mL		150 mg /8h (liberación inmediata); 225 mg/12 h (liberación extendida)

(*continúa*)

Cuadro 29-5

Características farmacocinéticas y dosis de fármacos antiarrítmicos (*continuación*).

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD: Metabolismo de primer paso disminuido	UNIÓN A PROTEÍNAS > 80%	ELIMINACIÓN: Renal	ELIMINACIÓN: Hepática	ELIMINACIÓN: Otra	$t_{1/2}$* DE ELIMINACIÓN	METABOLITOS ACTIVOS	C_p EFECTIVO[b]	DOSIS USUALES[c]: Dosis de carga	DOSIS USUALES[c]: Dosis de mantenimiento
Propranolol	✓	✓	✓			4 h			1 a 3 mg administrados a no más de 1 mg/min, puede repetir después de 2 min (IV)	10 a 30 mg c/6 a 8 h (liberación inmediata)
Quinidina	> 80%	–80%	(x)	✓		4 a 10 h	✓	2 a 5 µg/mL		648 mg (gluconato) c/8 h
Sotalol	> 80%		✓			8 h		< 5 µg/mL (?)		80 a 160 mg/12 h
Verapamilo	✓	✓		✓		3 a 7 h	✓		5 a 10 mg administrados durante 2 min o más (IV)	40 a 120 mg/6 a 8 h (liberación inmediata)

✓ *Indica un efecto que influye en la acción clínica del fármaco. (x): metabolito o vía de eliminación de probable importancia clínica menor.*

[a] *La semivida de eliminación es una, pero no la única, determinante de la frecuencia con que debe administrarse un fármaco a fin de conservar un efecto terapéutico y evitar toxicidad (capítulo 2). No obstante, en algunos medicamentos con semividas de eliminación cortas es posible la dosificación poco frecuente, por ejemplo, verapamilo. Las formulaciones que permiten una liberación lenta en el tubo digestivo de un compuesto que se elimina con rapidez (disponibles para muchos fármacos que incluyen procainamida, disopiramida, verapamilo, diltiazem y propranolol) también permiten administraciones poco frecuentes.*

[b] *El límite terapéutico está delimitado por una concentración plasmática debajo de la cual no es probable un efecto terapéutico y una concentración alta arriba de la cual aumenta el riesgo de efectos secundarios. Muchas reacciones adversas graves a los fármacos antiarrítmicos pueden ocurrir con concentraciones "terapéuticas" en personas susceptibles. Cuando sólo se cita un límite superior, no se ha definido bien el límite inferior. La generación variable de metabolitos activos puede complicar más la interpretación de los datos de concentraciones plasmáticas (capítulo 2).*

[c] *Se presentan las dosis orales a menos que se indique de otra manera. Las dosis se indican como límites sugeridos en adultos de talla promedio; es menos probable que las dosis más bajas causen toxicidad. En pacientes con afección renal o hepática quizá se requieran dosis de sostén más bajas. Las dosis de carga sólo se indican cuando se desea un efecto terapéutico antes que el tratamiento de sostén proporcione concentraciones del fármacos en los límites terapéuticos, es decir, para tratamiento inmediato (p. ej., lidocaína, verapamilo, adenosina) o cuando la semivida de eliminación es extremadamente larga (amiodarona).*

[d] *Biodisponibilidad reducida por absorción incompleta.*

[e] *Indica dosis sugeridas utilizando la formulación de liberación lenta.*

[f] *Sólo se dispone de este medicamento en un sistema de distribución restringido (véase texto). IV, intravenoso.*

Efectos secundarios. Una ventaja importante del tratamiento con adenosina es que los efectos secundarios son breves porque el medicamento se transporta al interior de las células y se desamina con gran rapidez. Es común asistolia transitoria pero suele durar menos de cinco segundos y de hecho es el objetivo terapéutico. La mayoría de los pacientes tiene una sensación de plenitud torácica y disnea cuando se administran dosis terapéuticas (6 a 12 mg) de adenosina. Rara vez, un bolo de adenosina puede precipitar broncospasmo y fibrilación auricular.

Farmacocinética clínica. La adenosina se elimina con una $t_{1/2}$ de segundos por captación mediada por portador en la mayor parte de los tipos celulares y el metabolismo subsecuente por desaminasa de adenosina. Es probable que la adenosina sea el único antiarrítmico cuya eficacia requiere una dosis rápida en bolo, de preferencia a través de un acceso intravenoso central grande; la administración lenta permite que se elimine el medicamento antes de llegar al corazón. Los efectos de la adenosina se potencian en pacientes que reciben *dipiridamol*, un inhibidor de la captación de adenosina, y en enfermos con trasplante de corazón debido a hipersensibilidad por la desnervación. Las metilxantinas (p. ej., teofilina y cafeína) bloquean receptores de adenosina; en consecuencia, se requieren dosis mayores de las usuales para producir un efecto antiarrítmico en pacientes que consumieron estos medicamentos en bebidas o por tratamiento.

AMIODARONA. La *amiodarona* (tiene gran cantidad de efectos farmacológicos, ninguno de los cuales se ha relacionado con claridad con sus propiedades supresoras de arritmias. La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea y parte de sus acciones antiarrítmicas y su toxicidad pueden atribuirse a interacción con receptores de la hormona tiroidea.

La amiodarona es intensamente lipófila, se concentra en muchos tejidos y se elimina con gran lentitud; en consecuencia, los efectos adversos suelen resolverse muy lentamente. En Estados Unidos, este medicamento está indicado para tratamiento oral en pacientes con taquicardia ventricular recurrente o fibrilación resistente a otros medicamentos. La amiodarona oral también es eficaz para conservar el ritmo sinusal en enfermos con fibrilación auricular. Está indicada una forma intravenosa para suprimir de inmediato la taquicardia o fibrilación ventricular y está sustituyendo a la lidocaína como tratamiento de primera línea en paros cardiacos fuera de hospital. A pesar de la incertidumbre sobre sus mecanismos de acción y la posibilidad de toxicidad importante, en la actualidad se utiliza con amplitud la amiodarona en el tratamiento de arritmias comunes como la fibrilación auricular.

Efectos farmacológicos. La amiodarona bloquea los conductos del Na^+ inactivados y tiene un ritmo de recuperación del bloqueo relativamente rápido ($\tau_{constante}$ alrededor de 1.6 s). Asimismo, disminuye la corriente de Ca^{2+} y las corrientes transitorias de K^+ rectificadora tardía hacia el exterior y rectificadora hacia el interior y ejerce un efecto bloqueador adrenérgico no competitivo. La amiodarona inhibe con potencia la automaticidad anormal y, en casi todos los tejidos, prolonga la duración del potencial de acción. Este medicamento disminuye la velocidad de conducción por bloqueo de los conductos del Na^+ y un efecto que no se comprende bien en el acoplamiento intercelular que puede ser en especial importante en tejido enfermo. Durante el tratamiento prolongado son frecuentes prolongaciones de los intervalos PR, QRS y QT y bradicardia sinusal. La amiodarona prolonga la refractariedad en todos los tejidos cardiacos; también pueden contribuir a este efecto el bloqueo de los conductos del Na^+, el retraso de la repolarización debido a bloqueo de los conductos del K^+ y la inhibición del acoplamiento intercelular.

Efectos secundarios. Con la forma intravenosa de amiodarona son frecuentes hipotensión debida a vasodilatación y depresión del funcionamiento miocárdico. Si bien es posible que se deprima la contractilidad durante el tratamiento oral prolongado, no es frecuente. A pesar de la administración de dosis altas que causarían toxicidad importante si se continúan por mucho tiempo, son poco comunes los efectos adversos durante los esquemas de carga oral del medicamento, que de manera característica requieren varias semanas. Algunos pacientes presentan náuseas durante la fase de carga, que responden a una disminución de la dosis diaria.

Los efectos secundarios durante el tratamiento prolongado indican tanto la cuantía de las dosis diarias de sostén como la dosis acumulativa, lo que sugiere que es posible que dependan de acumulación tisular. El efecto adverso más importante durante el tratamiento prolongado con amiodarona es fibrosis pulmonar que puede progresar con rapidez y causar la muerte. Al parecer, una enfermedad pulmonar subyacente, dosis de 400 mg/día o mayores y agresiones pulmonares recientes como neumonía son factores de riesgo. Las radiografías torácicas en serie o las pruebas de función pulmonar permiten detectar la toxicidad temprana por amiodarona; la vigilancia de la concentración plasmática no es útil. Con dosis bajas, como 200 mg/día o menores, utilizadas en la fibrilación auricular, es rara la toxicidad pulmonar. Otros efectos secundarios durante el tratamiento prolongado incluyen microdepósitos corneales (que con frecuencia son asintomáticos), disfunción hepática, síntomas neuromusculares (neuropatía periférica o debilidad de músculos proximales), fotosensibilidad e hipotiroidismo o hipertiroidismo. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y medidas de apoyo, incluidos corticoesteroides. En ocasiones, es suficiente reducir la dosis si se juzga que es necesario el medicamento y el efecto adverso no pone en peligro la vida. A pesar de la prolongación notable de QT y la bradicardia típica del tratamiento prolongado con amiodarona, rara vez se observan taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*) y otras taquiarritmias inducidas por medicamentos.

Farmacocinética clínica. Cuando se calculan esquemas posológicos equivalentes en la conversión del tratamiento intravenoso al oral, es necesario considerar la biodisponibilidad de la amiodarona, que es alrededor de 30%. Después

de iniciar el tratamiento con este medicamento, se requieren varias semanas para observar incrementos en la refractariedad, un marcador del efecto farmacológico. La amiodarona se metaboliza en el hígado por CYP3A4 en desetilamiodarona, un metabolito con efectos farmacológicos similares a los del medicamento original. Cuando se suspende el tratamiento con amiodarona en un paciente que se trató durante varios años, las concentraciones en plasma disminuyen con una $t_{1/2}$ de semanas a meses. No se ha establecido bien el mecanismo de eliminación de la amiodarona y la desetilamiodarona.

Se ha propuesto una concentración plasmática terapéutica de amiodarona de 0.5 a 2 μg/ml. Sin embargo, al parecer, la eficacia depende tanto de la duración de la terapéutica como de la concentración plasmática y los valores plasmáticos altos no predicen toxicidad. Debido a que la amiodarona se acumula con lentitud en los tejidos, antes de iniciar el tratamiento de sostén suele administrarse un esquema de carga oral en dosis altas (p. ej., 800 a 1 600 mg/día) durante varias semanas. Si la arritmia pone en peligro la vida, normalmente se utilizan dosis > 300 mg/día a menos que ocurra toxicidad franca. Por otra parte, se utilizan dosis de sostén ≤ 200 mg/día si es factible que se tolere la recurrencia de una arritmia, como en pacientes con fibrilación auricular. Debido a su eliminación muy lenta, la amiodarona se administra una vez al día y la omisión de una o dos dosis durante el tratamiento prolongado rara vez originan recurrencia de la arritmia. No es necesario ajustar las dosis en pacientes con disfunción hepática, renal o cardiaca. La amiodarona inhibe con potencia el metabolismo hepático o la eliminación renal de muchos fármacos. Los mecanismos incluyen inhibición de CYP3A4, CYP2C9 y glucoproteína P (capítulos 5 y 6). Durante el tratamiento con amiodarona suele ser necesario disminuir las dosis de warfarina, otros antiarrítmicos (p. ej., flecainida, procainamida y quinidina) o digoxina.

DIGOXINA. Los glucósidos de digital tienen efectos inotrópicos positivos y se usan en la insuficiencia cardiaca (capítulo 28). Su acción inotrópica se debe al aumento del Ca^{2+} intracelular (figura 28-5), que también es la base para las arritmias relacionadas con la intoxicación por glucósidos cardiacos.

Efectos farmacológicos. Estos últimos aumentan la pendiente fase 4 (es decir, incrementan el ritmo de automaticidad), en especial si está bajo el $[K]_0$. También tienen acciones vagotónicas importantes, que originan inhibición de las corrientes de Ca^{2+} en el nódulo AV y activación de corrientes de K^+ en la aurícula mediadas por acetilcolina. En consecuencia, los principales efectos electrofisiológicos "indirectos" de los glucósidos cardiacos son hiperpolarización, acortamiento de los potenciales de acción auriculares e incremento de la refractariedad del nódulo AV. Esta última acción explica la utilidad de la digital para suprimir arritmias de reentrada que incluyen el nódulo AV y controlar la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Los glucósidos cardiacos pueden ser en especial útiles en la fibrilación auricular porque muchos de estos enfermos tienen insuficiencia cardiaca, que puede exacerbarse por otro fármaco que bloquea el nódulo AV, como los bloqueadores de los conductos del Ca^{2+} o los antagonistas de receptores adrenérgicos β. Sin embargo, en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada aumenta de manera importante el impulso simpático, de tal manera que la digital no es muy eficaz para disminuir la frecuencia; sin embargo, incluso una disminución moderada de la frecuencia puede mejorar la insuficiencia cardiaca. Asimismo, en otros padecimientos en los que el tono simpático alto estimula una conducción AV rápida (p. ej., neumopatía crónica y tirotoxicosis), el tratamiento con digital puede tener una efectividad sólo marginal para desacelerar la frecuencia. En pacientes con trasplante cardiaco, en quienes se suprimió la inervación, no son eficaces los glucósidos cardiacos para controlar la frecuencia. El incremento de la actividad simpática y la hipoxia pueden potenciar cambios en la automaticidad y DAD inducidos por digital, incrementando en consecuencia el riesgo de toxicidad digitálica. Una complicación adicional característica en la tirotoxicosis es un incremento de la depuración de digoxina. Los principales efectos de los glucósidos cardiacos en el ECG son prolongación de PR y una alteración inespecífica de la repolarización ventricular (manifestada por depresión del segmento ST), cuyo mecanismo subyacente aún no se comprende bien.

Efectos secundarios. Debido al índice terapéutico bajo de los glucósidos cardiacos, su toxicidad es un problema clínico frecuente (capítulo 28). Las manifestaciones usuales son arritmias, náusea, trastornos de la función cognitiva y visión borrosa o amarilla. Las concentraciones séricas altas de digital, la hipoxia y las anormalidades electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia) predisponen a los pacientes a arritmias inducidas por digital. Aunque la intoxicación digitálica puede causar cualquier arritmia, las que deben despertar una sospecha fuerte de intoxicación digitálica son las arritmias en que ocurren taquicardias relacionadas con DAD aunadas a deterioro de la función de los nódulos sinusal o AV. La taquicardia auricular con bloqueo AV es típica, pero también pueden ocurrir bigeminismo ventricular (latidos sinusales alternados con latidos de origen ventricular), taquicardia ventricular "bidireccional" (una entidad muy rara), taquicardias de la unión AV y varios grados de bloqueo AV. Con la intoxicación grave (p. ej., el consumo con fines de suicidio) se observan hiperpotasemia grave debida a envenenamiento de la Na^+, K^+-ATPasa y bradiarritmias profundas. En pacientes con valores séricos altos de digital es probable que sea mayor el riesgo de precipitar fibrilación ventricular por cardioversión de corriente directa (DC, *direct current*); en quienes tienen valores sanguíneos terapéuticos puede utilizarse la cardioversión DC.

Las formas menores de intoxicación por glucósidos cardiacos no suelen requerir tratamiento específico además de vigilar el ritmo cardiaco hasta que se resuelven los síntomas y signos de toxicidad. La bradicardia sinusal y el bloqueo AV suelen responder a la atropina intravenosa. En algunos casos de taquicardia inducida por digital se ha

utilizado con éxito magnesio (Mg^{2+}). Cualquier arritmia grave debe tratarse con fragmentos Fab antidigoxina, que son muy efectivos para unirse con la digoxina y la digitoxina, e intensifican la excreción renal (capítulo 28). A veces es necesario el control temporal del ritmo cardiaco para la disfunción avanzada del nódulo sinusal o el nódulo AV. La digital tiene efectos constrictores arteriales directos, lo que puede ser nocivo para pacientes con ateroesclerosis avanzada que reciben el fármaco intravenoso.

Farmacocinética clínica. El único glucósido digitálico usado en Estados Unidos es la digoxina. La digitoxina también se usa como tratamiento oral crónico fuera de Estados Unidos. La biodisponibilidad de las tabletas de digoxina es ~ 75%. En algunos pacientes, la microflora intestinal metaboliza la digoxina y reduce de manera notable la biodisponibilidad. En estos enfermos se requieren dosis mayores de las usuales para la eficacia clínica; la toxicidad es un riesgo importante si se administran antibióticos como *tetraciclina* o eritromicina porque estos medicamentos suelen destruir la microflora intestinal. También tiene un sitio la inhibición de la glucoproteína P. La digoxina está unida 20 a 30% a las proteínas. Es posible obtener los efectos antiarrítmicos de la digoxina con el tratamiento intravenoso u oral. Sin embargo, la digoxina se distribuye con relativa lentitud al (los) sitio(s) efector(es); en consecuencia, incluso con el tratamiento intravenoso hay un retraso de varias horas entre la administración del medicamento y la presencia de efectos antiarrítmicos valorables, como prolongación del intervalo PR o desaceleración de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular. A fin de evitar intoxicación, se administra una dosis de carga de digoxina ~ 0.6 a 1 mg durante 24 horas. En el tratamiento prolongado es útil medir la concentración sérica de digoxina después de la distribución y ajustar la dosis diaria (0.0625 a 0.5 mg) a fin de conservar concentraciones de 0.5 a 2 ng/ml (cuadro 29-5). Es posible que algunos pacientes requieran y toleren concentraciones más altas, pero con un riesgo mayor de efectos secundarios.

La mayor parte de la digoxina se excreta sin cambios por vía renal, con semivida de eliminación ~ 36 h, por lo que las dosis de mantenimiento se administran una vez al día. En pacientes con deterioro de la excreción por insuficiencia renal o en enfermos hipotiroideos es necesario reducir las dosis de digoxina (o prolongar el intervalo de administración) y vigilar muy de cerca las concentraciones séricas. La digitoxina se metaboliza principalmente en el hígado y puede ser útil en pacientes con disfunción renal fluctuante o avanzada. La semivida de eliminación de la digitoxina es aún más prolongada que la de la digoxina (~ 7 días); mantiene un alto porcentaje de unión con proteínas y su intervalo terapéutico es de 10 a 30 ng/ml. Su metabolismo se acelera con fármacos como *fenitoína* y *rifampicina* que inducen metabolismo hepático. Amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, *ciclosporina*, *itraconazol*, propafenona y flecainida disminuyen la depuración de digoxina tal vez inhibiendo la glucoproteína P, que es la principal vía de eliminación de la digoxina. Las nuevas concentraciones de digoxina en equilibrio dinámico se obtienen casi en una semana. La toxicidad digitálica es tan frecuente con quinidina o amiodarona que es usual disminuir la dosis de digoxina si se inician estos medicamentos. En todos los casos deben medirse con regularidad las concentraciones de digoxina y ajustarse las dosis si es necesario. La hipopotasemia potenciará arritmias inducidas por digital.

DISOPIRAMIDA. La disopiramida tiene efectos electrofisiológicos muy similares a los de la quinidina, pero estos fármacos tienen diferentes efectos secundarios. La disopiramida se utiliza para conservar el ritmo sinusal en pacientes con aleteo o fibrilación auricular y evitar la recurrencia de taquicardia o fibrilación ventricular.

Efectos farmacológicos y adversos. Las acciones electrofisiológicas *in vitro* de la *S*-(+)-disopiramida son similares a las de la quinidina. El *R*-(−)-enantiómero produce un bloqueo similar de los conductos del Na^+ pero no prolonga los potenciales de acción cardiacos. A diferencia de la quinidina, la disopiramida racémica no es un antagonista de receptores adrenérgicos α pero tiene acciones anticolinérgicas notables que explican muchos de sus efectos secundarios. Éstos incluyen recipitación de glaucoma, estreñimiento, resequedad bucal y retención urinaria. La disopiramida suele deprimir la contractilidad, que puede precipitar insuficiencia cardiaca y, asimismo, causar taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*).

Farmacocinética clínica. La disopiramida se absorbe bien. La unión a proteínas plasmáticas depende de la concentración, de tal manera que un incremento pequeño de la concentración total puede representar un aumento desproporcionadamente grande de la concentración de fármaco libre. La disopiramida se elimina por metabolismo hepático (a un metabolito con actividad débil) y excreción renal del fármaco sin modificar. La dosis debe reducirse en pacientes con disfunción renal. En enfermos que reciben medicamentos que inducen metabolismo hepático, como la fenitoína, quizá se requieran dosis mayores de las usuales.

DOFETILIDA. La dofetilida es un bloqueador I_{Kr} potente y "puro" que carece virtualmente de efectos farmacológicos extracardiacos. La dofetilida es eficaz para conservar el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular. Este medicamento puede obtenerse a través de un sistema de distribución restringido que sólo incluye médicos, hospitales y otras instituciones que recibieron programas de enseñanza especiales que incluyen la dosificación apropiada y el inicio del tratamiento.

Efectos secundarios. Ocurrieron taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*) en 1 a 3% de pacientes en estudios clínicos en los que se aplicaron criterios de exclusión rígidos (p. ej., hipopotasemia) y se utilizó vigilancia ECG continua a fin de detectar una prolongación notable de QT en el hospital. Se desconoce la incidencia de este efecto adverso durante el uso más amplio del fármaco después de encontrarse en el mercado.

Farmacocinética clínica. Casi toda la dosis de dofetilida se excreta sin modificar por los riñones. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se disminuyen las dosis requeridas basándose en la depuración de creatinina a fin de reducir al mínimo el riesgo de taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*). Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada o con inhibidores del transporte renal de cationes. La difetilida también se somete a un leve metabolismo hepático.

DRONEDARONA. La dronedarona es un derivado de la amiodarona aprobado para el tratamiento de la fibrilación auricular y aleteo auricular. En comparación con la amiodarona, la dronedarona conlleva muchos menos eventos adversos, aunque también es menos efectiva para mantener el ritmo sinusal. La dronedarona reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo. Sin embargo, *aumenta* la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y está contraindicada en personas con insuficiencia cardiaca clase 4 de la NYHA o con descompensación reciente de la insuficiencia cardiaca que amerite hospitalización.

Efectos farmacológicos. Como la amiodarona, la dronedarona es un potente bloqueador de múltiples corrientes iónicas, incluida la corriente rectificadora tardía de K^+ de activación rápida (I_{Kr}), la corriente de K^+ rectificadora tardía de activación lenta (I_{Ks}) y la corriente de K^+ rectificadora de entrada (I_{Ki}), la corriente de K^+ activada por acetilcolina, la corriente máxima de Na^+ y la corriente de Ca^{2+} tipo L. Tiene efectos antiadrenérgicos más intensos que la amiodarona.

Efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito y astenia. Dronedarona provoca prolongación del intervalo QT que depende de la dosis, pero es poco frecuente encontrar taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*). La dronedarona se metaboliza mediante CYP3A y es un inhibidor moderado de CYP3A, CYP2D6 y la glucoproteína P. Un potente inhibidor de CYP3A4, como ketoconazol, aumenta hasta 25 veces la exposición a dronedarona. Ésta no debe administrarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4. El uso concomitante con otros fármacos metabolizados por CYP2D6 (p. ej., metoprolol) o transportados por la glucoproteína P (p. ej., digoxina) puede aumentar las concentraciones del fármaco.

ESMOLOL. Este compuesto tiene efecto selectivo en los receptores β_1 y se metaboliza mediante esterasas eritrocíticas, por lo que su semivida de eliminación es corta (9 min). El esmolol intravenoso es útil en situaciones clínicas en las que se desea obtener un bloqueo adrenérgico β inmediato (p. ej., para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular con conducción rápida).

FLECAINIDA. Se piensa que los efectos de la flecainida pueden atribuirse a la $\tau_{recuperación}$ muy prolongada del medicamento por bloqueo de los conductos de Na^+. Está aprobada para conservar el ritmo sinusal en pacientes con arritmias supraventriculares, incluyendo fibrilación auricular, en quienes no existe una cardiopatía estructural.

Efectos farmacológicos. La flecainida bloquea la corriente de Na^+, retrasa la corriente rectificadora de K^+ (I_{Kr}) y las corrientes de calcio (Ca^{2+}). Está acortada la duración del potencial de acción en células de Purkinje tal vez por bloqueo de conductos del Na^+ de abertura tardía, pero prolongada en células ventriculares, quizá debido a bloqueo de la corriente rectificadora tardía. La flecainida no causa EAD *in vitro*, pero se relaciona con casos raros de taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*). En el tejido auricular prolonga de manera desproporcionada los potenciales de acción a frecuencias rápidas, un efecto antiarrítmico del fármaco especialmente conveniente; esta acción contrasta con la de la quinidina que prolonga los potenciales de acción auriculares en mayor grado a frecuencias más lentas. La flecainida prolonga los intervalos PR, QRS y QT incluso a frecuencias cardiacas normales. La flecainida también es un bloqueador de conductos abiertos de los conductos para liberación de Ca^{2+} RyR2, e impide la liberación arritmógena de Ca^{2+} del SR en miocitos aislados. El bloqueo del conducto RyR2 con flecainida influye de manera directa en el defecto molecular subyacente de los pacientes con mutaciones en el receptor para rianodina y calsecuestrina cardiaca, lo que podría explicar por qué la flecainida suprime las arritmias ventriculares en pacientes con CPVT resistentes al tratamiento farmacológico estándar.

Efectos secundarios. La visión borrosa relacionada con la dosis es el efecto adverso no cardiaco más frecuente. Puede exacerbar la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con hipofunción ventricular izquierda. Los efectos adversos más importantes son provocación o exacerbación de arritmias mortales, que incluyen aceleración de frecuencias ventriculares en pacientes con aleteo auricular, aumento de la frecuencia de episodios de taquicardia ventricular reentrante y mayor mortalidad en convalecientes de infarto del miocardio. Es probable que estos efectos resulten del bloqueo de los conductos del Na^+. La flecainida también puede causar bloqueo cardiaco en pacientes con enfermedad del sistema de conducción.

Farmacocinética clínica. La flecainida se absorbe bien. Se elimina por excreción renal de fármaco sin modificar y metabolismo hepático en metabolitos inactivos por CYP2D6. Sin embargo, en pacientes que carecen de esta vía por polimorfismo genético o inhibición por otros fármacos (o sea, quinidina, fluoxetina), la excreción renal suele ser suficiente para impedir la acumulación del fármaco. En pocos pacientes con disfunción renal y falta de CYP2D6 activa, puede acumularse la flecainida a concentraciones plasmáticas tóxicas. Algunos informes sugieren que es necesario

evitar valores de flecainida en plasma mayores de 1 μg/ml a fin de reducir al mínimo el riesgo de toxicidad por flecainida, pero pueden ocurrir efectos electrofisiológicos adversos del tratamiento con flecainida a concentraciones terapéuticas en plasma.

IBUTILIDA. La ibutilida es un bloqueador I_{Kr} que también puede activar una corriente interna de Na^+. El efecto de prolongación del potencial de acción del medicamento puede deberse a cualesquiera de los mecanismos.

La ibutilida se administra por venoclisis rápida (1 mg durante 10 minutos) para la conversión inmediata de fibrilación o aleteo auricular en ritmo sinusal. El medicamento es más eficaz en pacientes con aleteo auricular (50 a 70%) que en los que presentan fibrilación auricular (30 a 50%). En esta última afección, la tasa de conversión es más baja en quienes ha existido la arritmia durante semanas o meses en comparación con los enfermos que la han presentado unos días. La principal toxicidad con ibutilida es taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*), que ocurre incluso en 6% de los enfermos y requiere cardioversión inmediata hasta en una tercera parte de ellos. El fármaco sufre metabolismo de primer paso extenso y en consecuencia no se utiliza por vía oral. Se elimina por metabolismo hepático con $t_{1/2}$ de dos a 12 horas.

LIDOCAÍNA. La lidocaína es un anestésico local que también es útil en el tratamiento intravenoso inmediato de arritmias ventriculares. Su farmacología se describe en el capítulo 20. Véase también *mexiletina*, más adelante.

Efectos farmacológicos. La lidocaína bloquea los conductos del Na^+ cardiacos abiertos e inactivados. La recuperación del bloqueo es muy rápida, de tal manera que la lidocaína ejerce mayores efectos en tejidos despolarizados (p. ej., isquémicos), impulsados con rapidez, o ambos. La lidocaína no es útil en arritmias auriculares, tal vez porque los potenciales de acción auriculares son tan cortos que los conductos del Na^+ se encuentran en un estado inactivado sólo muy brevemente en comparación con los tiempos diastólicos largos (recuperación). La lidocaína puede hiperpolarizar fibras de Purkinje despolarizadas por $[K]_0$ bajo o estiramiento; el incremento resultante de la velocidad de conducción puede ser antiarrítmico en la reentrada. La lidocaína disminuye la automaticidad reduciendo la pendiente de fase 4 y alterando el umbral de excitabilidad. Por lo general, la duración del potencial de acción no se afecta o se acorta; este acortamiento puede deberse a bloqueo de los pocos conductos del Na^+ que se inactivan tarde durante el potencial de acción cardiaco. La lidocaína no suele tener un efecto importante en la duración de PR o QRS; QT no se altera o se acorta un poco. El medicamento tiene poco efecto en la función hemodinámica, aunque se han publicado casos raros de exacerbaciones de insuficiencia cardiaca asociadas con lidocaína en pacientes con disminución de la función del ventrículo izquierdo.

Efectos secundarios. Cuando se administra con rapidez una dosis intravenosa grande de lidocaína pueden ocurrir convulsiones. Si las concentraciones plasmáticas del medicamento aumentan con lentitud arriba de los límites terapéuticos, como puede ocurrir durante el tratamiento de sostén, son más comunes temblor, disartria y alteración de los niveles de conciencia. Un signo temprano de toxicidad por lidocaína es nistagmo.

Farmacocinética clínica. La lidocaína se absorbe bien, pero sufre un metabolismo hepático de primer paso extenso, aunque variable; en consecuencia, no es apropiado utilizar el medicamento por vía oral y es preferible la vía intravenosa (cuadro 29-5). Los metabolitos de la lidocaína, xilidida de glicina (GX) y monoetilo GX, son bloqueadores del conducto de Na^+ menos potentes que el fármaco original. GX y la lidocaína parecen competir por el acceso al conducto de Na^+, lo que sugiere que con infusiones durante las cuales GX se acumula, la eficacia de la lidocaína disminuye, un efecto que se atribuye a la competencia entre el compuesto original y los metabolitos para tener acceso a las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco.

La caída inicial de la lidocaína en plasma después de la administración intravenosa ocurre rápidamente con $t_{1/2}$ alrededor de ocho minutos y representa la distribución del compartimiento central a tejidos periféricos. La $t_{1/2}$ de eliminación terminal, por lo general es de ~ 110 minutos, representa la eliminación del medicamento por metabolismo hepático. La eficacia de la lidocaína depende de la conservación de concentraciones terapéuticas en plasma en el compartimiento central. En consecuencia, la administración de una dosis aislada de lidocaína en bolo puede originar supresión transitoria de la arritmia que desaparece con rapidez a medida que se distribuye el fármaco y se reducen las concentraciones en el compartimiento. A fin de evitar esta pérdida de eficacia relacionada con la distribución, se utiliza un esquema de carga de 3 a 4 mg/kg durante 20 a 30 minutos (por ejemplo, 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada ocho minutos por tres dosis. Más adelante, es posible conservar concentraciones estables en plasma con una infusión de 1 a 4 mg/min que restituye el medicamento que se elimina por metabolismo hepático. El tiempo hasta alcanzar la concentración de lidocaína en equilibrio dinámico es ~ 8 a 10 h. Es útil medir de manera sistemática la concentración de lidocaína en plasma al momento del equilibrio dinámico esperado a fin de ajustar el ritmo de la venoclisis de sostén para conservar la eficacia y evitar toxicidades (intervalo terapéutico de 1.5 a 5 μg/ml). En la insuficiencia cardiaca, este volumen de distribución central disminuye, por lo que debe reducirse la dosis de impregnación. También está reducida la depuración de lidocaína en hepatopatías, durante el tratamiento con *cimetidina* o bloqueadores β, y en el transcurso de venoclisis prolongadas. La lidocaína se une a la glucoproteína ácida α-1 reactante de fase aguda. Las enfermedades

como el infarto agudo del miocardio se acompañan de un incremento de la glucoproteína ácida α-1 y en consecuencia una proporción menor de fármaco libre. Estos hallazgos explicarían por qué algunos pacientes requieren y toleran concentraciones totales de lidocaína en plasma más altas de las usuales a fin de conservar la eficacia antiarrítmica.

MAGNESIO. La administración intravenosa de 1 a 2 g de $MgSO_4$ es efectiva para prevenir los episodios recurrentes de taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*), incluso si la concentración sérica de Mg^{2+} es normal. Sin embargo, no se han realizado estudios controlados de este efecto.

El mecanismo de acción se desconoce porque el intervalo QT no se acorta; es posible que se trate de un efecto sobre la corriente entrante, quizá una corriente de Ca^{2+}, causante del ascenso desencadenado derivado de los EAD (*flecha negra*, figura 29-6*B*). El Mg^{2+} intravenoso también se ha usado con éxito en arritmias relacionadas con intoxicación por digital.

MEXILETINA. La *mexiletina* es un análogo de la lidocaína modificado para reducir el metabolismo hepático de primer paso y permitir el tratamiento oral prolongado. Las acciones electrofisiológicas son similares a las de la lidocaína. Es posible reducir al mínimo el temblor y las náuseas, que son los principales efectos secundarios relacionados con la dosis, administrando los medicamentos con alimento.

La mexiletina se metaboliza en el hígado, y es inducible por fármacos como difenilhidantoinato. La mexiletina está aprobada para el tratamiento de arritmias ventriculares; las combinaciones de mexiletina con quinidina o sotalol pueden aumentar la eficacia en tanto reducen los efectos adversos. Los estudios *in vitro* y los reportes de casos clínicos sugieren que mexiletina (o flecainida) participan en la corrección de la corriente de Na^+ entrante tardía anormal en el LQT3 congénito.

PROCAINAMIDA. La procainamida (Procan SR, otros) es un análogo del anestésico local procaína (capítulo 20). Tiene efectos electrofisiológicos similares a los de la quinidina pero carece de la actividad vagolítica y bloqueadora adrenérgica α de esta última. La procainamida se tolera mejor que la quinidina cuando se administra por vía intravenosa. En el tratamiento inmediato de muchas arritmias supraventriculares se utilizan venoclisis de carga y sostén; el tratamiento oral prolongado se tolera mal y con frecuencia se suspende por efectos secundarios.

Efectos farmacológicos. La procainamida es un bloqueador de los conductos del Na^+ abiertos con una $\tau_{recuperación}$ del bloqueo de tiempo intermedio. También prolonga potenciales de acción cardiacos, tal vez bloqueando las corrientes de K^+ hacia el exterior. La procainamida disminuye la automaticidad, aumenta el periodo refractario y retarda la conducción. Su principal metabolito, *N*-acetilprocainamida, carece de la actividad bloqueadora de los conductos del Na^+ del fármaco original pero es equipotente en la prolongación de los potenciales de acción. Debido a que las concentraciones plasmáticas de *N*-acetilprocainamida con frecuencia exceden a las de la procainamida, es posible atribuir en parte a este metabolito el incremento de la refractariedad y la prolongación de QT durante el tratamiento prolongado con procainamida. Sin embargo, el fármaco original es el que retarda la conducción y prolonga el intervalo QRS. A concentraciones altas en plasma puede ocurrir hipotensión, y el efecto suele atribuirse a bloqueo ganglionar y no a cualquier efecto inótropo negativo.

Efectos secundarios. Los principales efectos adversos de las concentraciones altas (> 10 μg/ml) de procainamida son hipotensión y desaceleración notable de la conducción, en especial durante el uso intravenoso. En el tratamiento oral son frecuentes náuseas relacionadas con las dosis y pueden atribuirse en parte a concentraciones altas en plasma de *N*-acetil procainamida. Cuando estas últimas exceden de 30 μg/ml pueden ocurrir taquicardias ventriculares en entorchado. En 0.2% de los pacientes, la procainamida causa aplasia de la médula ósea potencialmente mortal. Durante el tratamiento prolongado, la mayoría de los pacientes desarrolla evidencia bioquímica de síndrome lúpico inducido por el fármaco, como anticuerpos antinucleares circulantes. No es necesario interrumpir el tratamiento sólo por la presencia de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, 25 a 50% de los pacientes al final desarrolla síntomas del síndrome lúpico; las manifestaciones tempranas frecuentes son exantema y dolor en articulaciones pequeñas. Pueden ocurrir otros síntomas de lupus, incluyendo pericarditis con taponamiento, aunque rara vez hay afectación renal. Los síntomas parecidos a lupus se resuelven cuando se suspende el tratamiento o durante el tratamiento con *N*-acetilprocainamida (véase más adelante).

Farmacocinética clínica. La procainamida se elimina con rapidez ($t_{1/2}$, tres a cuatro horas) por excreción renal de fármaco sin modificar y metabolismo hepático. La principal vía para el metabolismo hepático es la conjugación mediante la *N*-acetiltransferasa para formar *N*-acetil procainamida, la cual se elimina por excreción renal ($t_{½}$ = 6 a 10 h). Por lo general, la procainamida oral se administra en una formulación de liberación lenta. En pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir la dosis y la frecuencia de administración, además de vigilar las concentraciones plasmáticas de ambos compuestos. Debido a que el fármaco original y el metabolito tienen diferentes efectos farmacológicos, no es apropiada la costumbre de utilizar la suma de sus concentraciones a fin de guiar el tratamiento. En quienes son "acetiladores lentos", se desarrolla el síndrome lúpico inducido por procainamida con mayor frecuencia y antes durante el tratamiento que en acetiladores rápidos. Además, los síntomas de lupus inducido por procainamida

se resuelven durante el tratamiento con *N*-acetilprocainamida. Estos dos hallazgos sugieren que el síndrome lúpico resulta de la exposición prolongada al fármaco original (o un metabolito oxidativo).

PROPAFENONA. La *propafenona* es un bloqueador de conductos del Na^+ con una constante de tiempo de recuperación del bloqueo relativamente lenta. Igual que la flecainida, la propafenona también puede bloquear conductos de K^+. Su principal efecto electrofisiológico es retardar la conducción en tejidos de respuesta rápida.

El fármaco se prescribe como racemato; si bien los enantiómeros no difieren en sus propiedades bloqueadoras de los conductos del Na^+, la *S*-(+)-propafenona es un antagonista de receptores adrenérgicos β. La propafenona prolonga la duración de PR y QRS. El tratamiento oral prolongado con este medicamento se utiliza a fin de conservar el ritmo sinusal en pacientes con taquicardias supraventriculares, incluyendo fibrilación auricular. También puede utilizarse en arritmias ventriculares pero con eficacia sólo moderada.

Efectos secundarios. Los efectos adversos durante el tratamiento con propafenona incluyen aceleración de la respuesta ventricular en pacientes con aleteo auricular, aumento de la frecuencia o gravedad de episodios de taquicardia ventricular reentrante, exacerbación de insuficiencia cardiaca y los efectos secundarios del bloqueo adrenérgico β, como bradicardia sinusal y broncoespasmo.

Farmacocinética clínica. La propafenona se absorbe bien y se elimina por las vías hepática y renal. Un determinante principal de la concentración de propafenona en plasma es la actividad de CYP2D6. Casi en todos los sujetos ("metabolizadores extensos"), la propafenona sufre un metabolismo hepático de primer paso extenso en propafenona 5-hidroxi, un metabolismo equipotente a la propafenona como bloqueador de los conductos del Na^+ pero mucho menos potente como antagonista de receptores adrenérgicos β. Se forma un segundo metabolito, *N*-desalquil propafenona, por metabolismo no mediado por CYP2D6, y es un bloqueador menos potente de los conductos del Na^+ y receptores adrenérgicos β. El metabolismo de la propafenona mediado por CYP2D6 es saturable; por tanto, incrementos pequeños de la dosis pueden aumentar de manera desproporcionada la concentración de propafenona en plasma. En los sujetos con metabolismo deficiente que carecen de CYP2D6 funcional, la concentración plasmática de propafenona es mucho más elevada después de una dosis igual. La incidencia de efectos secundarios durante el tratamiento con propafenona es más alta en metabolizadores lentos.

La actividad de CYP2D6 puede inhibirse con varios medicamentos, que incluyen quinidina y fluoxetina. En metabolizadores extensos que reciben estos fármacos o en metabolizadores lentos, las concentraciones plasmáticas de propafenona mayores de 1 μg/ml se acompañan de los efectos clínicos del bloqueo de receptores adrenérgicos β como disminución de la frecuencia cardiaca en el ejercicio. Los enfermos con hepatopatía moderada a grave deben recibir alrededor de 20 a 30% de la dosis usual, con una vigilancia cuidadosa. Una formulación de liberación lenta permite administrarla dos veces al día.

QUINIDINA. La quinidina es un diastereómero de la quinina antipalúdica y se utiliza para conservar el ritmo sinusal en pacientes con aleteo o fibrilación auricular y evitar la recurrencia de taquicardia o fibrilación ventricular.

Efectos farmacológicos. La quinidina bloquea la corriente de Na^+ y múltiples corrientes cardiacas de K^+. Es un bloqueador de conductos del Na^+ en estado abierto, con una $\tau_{recuperación}$ en los límites intermedios (alrededor de tres segundos); como consecuencia, a dosis terapéuticas aumenta de manera moderada la duración de QRS por lo general 10 a 20%. A concentraciones terapéuticas, la quinidina suele prolongar el intervalo QT hasta 25%, pero el efecto es muy variable. A valores bajos, como 1 μM, la quinidina bloquea la corriente de Na^+ y el componente rápido del rectificador tardío (I_{Kr}); concentraciones más altas bloquean el componente lento del rectificador tardío, el rectificador hacia el interior, la corriente transitoria hacia el exterior y la corriente de Ca^{2+} tipo L.

Las propiedades bloqueadoras de los conductos del Na^+ de la quinidina incrementan el umbral de la excitabilidad y disminuyen la automaticidad. Debido a sus acciones bloqueadoras de los conductos del K^+, la quinidina prolonga los potenciales de acción en casi todas las células cardiacas, de manera más notable a frecuencias cardiacas lentas. En algunas células, como las miocárdicas y de Purkinje, la quinidina origina de manera consistente EAD a frecuencias cardiacas lentas, en particular cuando está bajo el $[K]_0$. La quinidina prolonga la refractariedad de todos los tejidos, tal vez como resultado de la prolongación de la duración del potencial de acción y el bloqueo de conductos del sodio (Na^+).

La quinidina también produce bloqueo de receptores adrenérgicos β e inhibición vagal. En consecuencia, el uso intravenoso de quinidina se acompaña de hipotensión y taquicardia sinusal notable. Los efectos vagolíticos de la quinidina tienden a inhibir su efecto depresor directo de la conducción del nódulo AV, de tal manera que su acción en el intervalo PR es variable. Más aún, el efecto vagolítico de la quinidina puede incrementar la transmisión nodal AV de taquicardias auriculares como aleteo auricular (cuadro 29-1).

Efectos secundarios: no cardiacos. El efecto adverso más común durante el tratamiento con quinidina es diarrea y ocurre en 30 a 50% de los pacientes, por lo general en el transcurso de los primeros días del tratamiento con quinidina

pero puede ocurrir más tarde. La hipopotasemia inducida por la diarrea puede potenciar el riesgo de taquicardias ventriculares en entorchado (*torsade de pointes*) debidas a quinidina. Durante el tratamiento con este medicamento pueden ocurrir varias reacciones inmunitarias. La más común es trombocitopenia, que puede ser grave, pero se resuelve con rapidez cuando se suspende el medicamento. Rara vez ocurren hepatitis, depresión de la médula ósea y síndrome lúpico. Ninguno de estos efectos se relaciona con concentraciones altas de quinidina en plasma. Este medicamento también puede producir cinconismo, un síndrome que incluye cefalea y acúfenos. En contraste con otras respuestas adversas al tratamiento con quinidina, el cinconismo suele relacionarse con concentraciones altas de quinidina en plasma y puede tratarse disminuyendo la dosis.

Efectos secundarios: cardiacos. Entre 2 y 8% desarrolla prolongación sustancial del intervalo QT y taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*). En contraste con los efectos de sotalol, *N*- acetil procainamida y muchos otros fármacos, la taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*) relacionada con quinidina casi siempre ocurre con concentraciones plasmáticas terapéuticas, incluso más bajas. Se desconocen las razones de la susceptibilidad individual. Con concentraciones plasmáticas altas de quinidina puede haber un bloqueo marcado del conducto de Na^+, con taquicardia ventricular resultante. La quinidina puede exacerbar la insuficiencia cardiaca o los trastornos en el sistema de conducción. Sin embargo, la mayoría de las personas con insuficiencia cardiaca tolera bien la quinidina, quizá por sus efectos vasodilatadores.

Farmacocinética clínica. La quinidina se absorbe bien y 80% se une a proteínas del plasma, incluyendo albúmina y glucoproteína ácida α-1. Igual que con la lidocaína, en estados de estrés alto como infarto agudo del miocardio quizá se requieran dosis mayores de las usuales (y concentraciones totales de quinidina en plasma) a fin de conservar los valores terapéuticos de quinidina libre. La quinidina se somete a un metabolismo oxidativo hepático extenso y alrededor de 20% se excreta sin modificar por los riñones. Un metabolito, la 3-hidroxiquinidina, es casi tan potente como la quinidina para bloquear los conductos del Na^+ cardiacos y prolongar potenciales de acción cardiacos. Algunos pacientes toleran concentraciones de 3-hidroxiquinidina sin unir iguales o mayores que las de quinidina. Existe una variabilidad individual importante en los límites posológicos necesarios para lograr concentraciones terapéuticas en plasma de 2 a 5 μg/ml. En pacientes con nefropatía avanzada o insuficiencia cardiaca congestiva, sólo suele estar disminuida de manera moderada la depuración de la quinidina. En consecuencia, las dosis necesarias en estos enfermos son similares a las de otros pacientes.

Interacciones farmacológicas. La quinidina es un inhibidor potente de CYP2D6. Los medicamentos que sufren metabolismo extenso mediado por CYP2D6 pueden alterar los efectos del fármaco. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de la *codeína* en su metabolito activo *morfina* mediado por CYP2D6 origina una disminución de la analgesia. Por el contrario, la inhibición del metabolismo de propafenona mediado por CYP2D6 hace que las concentraciones plasmáticas de este fármaco sean altas y el bloqueo del receptor adrenérgico β sea más intenso. La quinidina reduce la depuración de la digoxina y la digitoxina; se ha implicado la inhibición del transporte de digoxina mediado por glucoproteína P. El metabolismo de la quinidina se induce por fármacos como *fenobarbital* y fenitoína. En pacientes que reciben estos medicamentos, quizá se requieran dosis muy altas de quinidina a fin de obtener concentraciones terapéuticas. La cimetidina y el verapamilo también aumentan las concentraciones de quinidina en plasma, pero estos efectos suelen ser moderados.

SOTALOL. El *sotalol* es un antagonista no selectivo de receptores adrenérgicos que también prolonga los potenciales de acción cardiacos inhibiendo la corriente rectificadora tardía y tal vez otras corrientes de K^+.

El sotalol se prescribe como un racemato; el L-enantiómero es un antagonista de receptores adrenérgicos β mucho más potente que el D-enantiómero, pero los dos son equipotentes como bloqueadores de conductos del potasio. En Estados Unidos, el sotalol es un fármaco huérfano aprobado para pacientes con taquiarritmias ventriculares y fibrilación o aleteo auriculares. Es al menos tan efectivo como la mayoría de los bloqueadores del conducto de Na^+ para las arritmias ventriculares. El sotalol prolonga el intervalo QT, disminuye la automaticidad, retarda la conducción nodal AV y prolonga la refractariedad AV bloqueando conductos de K^+ y receptores adrenérgicos β; no tiene efecto en la velocidad de conducción en el tejido de respuesta rápida. El sotalol no causa EAD ni actividad desencadenada *in vitro* y puede originar taquicardias ventriculares en entorchado, en especial cuando es baja la concentración sérica de K^+. La incidencia de *torsade de pointes* depende de la dosis de sotalol. Existen casos ocasionales con dosis bajas, a menudo en pacientes con disfunción renal, ya que el sotalol se elimina por excreción renal. Los efectos adversos derivados del bloqueo del receptor β se describen en el capítulo 12.

Véase la lista completa de la bibliografía en Goodman y Gilman, ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición o Goodman & Gilman en www.AccessMedicine.com.

30 capítulo

Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios

La sangre debe conservar su fluidez dentro del árbol vascular y aún así coagular con rapidez cuando se exponen las superficies subendoteliales en sitios de lesión vascular. En circunstancias normales, un fino equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis impide las trombosis y las hemorragias; cualquier desequilibrio que favorezca la coagulación causa trombosis. Los trombos, compuestos de agregados plaquetarios, fibrinas y eritrocitos atrapados, se forman en arterias o venas. Los fármacos antitrombóticos utilizados para resolver la trombosis incluyen productos antiagregantes plaquetarios que inhiben la activación o la agregación de plaquetas; anticoagulantes que atenúan la formación de fibrina, y fibrinolíticos que degradan dicha sustancia. Todos los fármacos antitrombóticos incrementan el riesgo de hemorragia.

Este capítulo revisa los fármacos más usados para controlar la fluidez de la sangre e incluyen:

- La heparina, anticoagulante parenteral, y sus derivados que activan a un inhibidor natural de las proteasas coagulantes.
- Los anticoagulantes cumarínicos que bloquean múltiples fases de la cascada de la coagulación.
- Fibrinolíticos que degradan los trombos.
- Antiagregantes plaquetarios, incluidos ácido acetilsalicílico, tienopiridinas e inhibidores glucoproteínicos (GP) IIb/IIIa.

REVISIÓN DE LA HEMOSTASIA: FUNCIÓN PLAQUETARIA, COAGULACIÓN SANGUÍNEA Y FIBRINÓLISIS

El término hemostasia se refiere a la interrupción de la pérdida de sangre en un vaso lesionado. En primer lugar, las plaquetas se adhieren a las macromoléculas en las regiones subendoteliales del vaso lesionado, sitio en que se activan. Los trombocitos adheridos liberan sustancias que activan a sus homólogos contiguos y terminan por atraerlos al punto lesionado. A continuación, las plaquetas activadas se agregan para formar el coágulo o trombo hemostático primario.

La lesión de la pared del vaso también expone al *factor hístico* (TF, *tissue factor*), que activa al sistema de coagulación. Las plaquetas intensifican la activación del sistema al proveer una superficie en la cual se ensamblan los factores de la coagulación y liberar los factores almacenados; esto da origen a una generación profusa de *trombina* (*factor IIa*), una sustancia que transforma el fibrinógeno en fibrina y amplifica la activación y la agregación plaquetarias.

Más adelante, al comenzar la cicatrización de la herida, se degradan los agregados plaquetarios y los trombos de fibrina. Los fenómenos de la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea se resumen en las figuras 30-1 y 30-2 (consúltese también la secuencia animada en el sitio web de Goodman & Gilman). En la figura 30-3 se incluye la vía de eliminación del coágulo o fibrinólisis, junto con los sitios de acción de los compuestos fibrinolíticos. En la coagulación interviene una serie de reacciones de activación de cimógeno, como se presenta en la figura 30-2, y en cada una de ellas una proteína precursora o *cimógeno* se transforma en una proteasa activa por separación de uno o más enlaces peptídicos en la molécula precursora. La proteasa final generada es la trombina.

CONVERSIÓN DEL FIBRINÓGENO A FIBRINA. El fibrinógeno, una proteína de 340 000 Da, es un dímero cuyas mitades poseen tres pares de cadenas polipeptídicas (designadas como Aα, Bβ y γ). Los enlaces de disulfuro ligan de manera covalente las cadenas y las dos mitades de la molécula. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina al liberar el fibrinopéptido A (fragmento de 16 aminoácidos) y el fibrinopéptido B (fragmento de 14 aminoácidos) de las terminaciones amínicas de las cadenas Aα y Bβ, respectivamente. La separación de los fibrinopéptidos crea nuevas terminaciones amínicas que "encajan" en los orificios preformados en otros monómeros de fibrina para integrar un gel de fibrina que es el punto final de las pruebas *in vitro* de coagulación (véase "Coagulación *in vitro*"). De manera inicial, los monómeros de fibrina están unidos entre sí por mecanismos no covalentes. Con

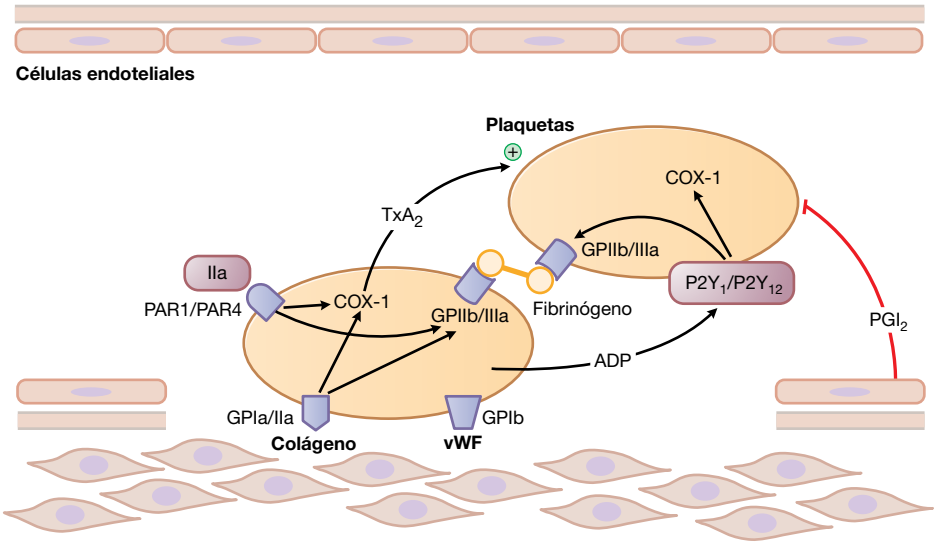


Figura 30-1 *Adherencia y agregación de plaquetas.* GPIa/IIa y GPIb son receptores plaquetarios que se unen al colágeno y factor de Von Willebrand (vWF) y dan lugar a que las plaquetas se adhieran al plano subendotelial del vaso lesionado. PAR1 y PAR4 son receptores activados por proteasa que responden a la trombina (IIa); $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ son receptores de ADP; cuando se estimulan por agonistas, dichos receptores activan a la proteína GPIIb/IIIa que se une a fibrinógeno y la ciclooxigenasa 1 (COX-1) para inducir la agregación y la secreción plaquetarias. El tromboxano A_2 (TxA_2) es el principal producto de COX-1 que participa en la activación plaquetaria. La prostaglandina I_2 (prostaciclina, PGI_2) sintetizada por células endoteliales inhibe la activación plaquetaria.

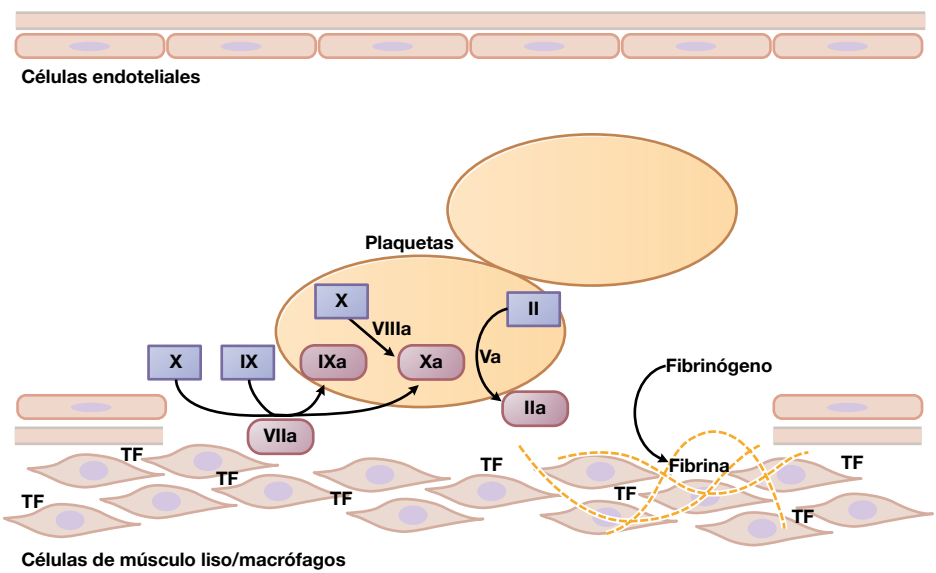


Figura 30-2 *Reacciones principales de la coagulación sanguínea.* El esquema señala las interacciones entre las proteínas de las vías de coagulación "extrínseca" (factor hístico y factor VII); "intrínseca" (factores IX y VIII) y "comunes" (factores X, V y II) que son importantes *in vivo*. Los recuadros incluyen los cimógenos del factor de coagulación (señalados por números romanos); los óvalos representan las proteasas activas. TF, factor hístico. Los factores de coagulación activados están seguidos de la letra "a": por ejemplo: II, protrombina; IIa, trombina.

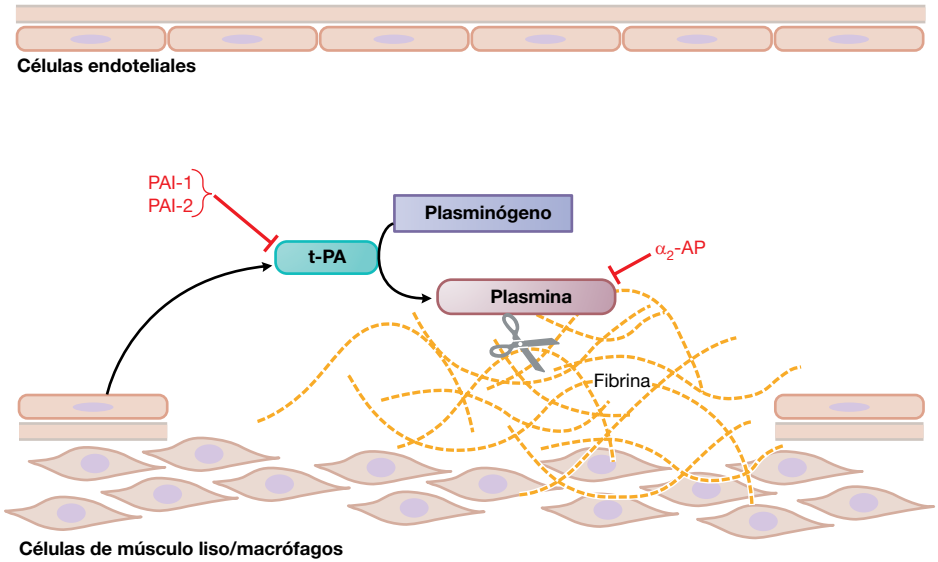


Figura 30-3 *Fibrinólisis.* Las células endoteliales secretan el activador del plasminógeno hístico (t-PA) en sitios lesionados. El t-PA se une a la fibrina y transforma el plasminógeno en plasmina que digiere la fibrina. Los inhibidores 1 y 2 del activador de plasminógeno (PAI-1, PAI-2) inactivan a t-PA; la antiplasmina α_2 (AP-α_2) inactiva a la plasmina.

posterioridad, el factor XIII, una transglutaminasa activada por la trombina, cataliza los enlaces covalentes intercatenarios entre monómeros de fibrina adyacentes e incrementa la potencia o consistencia del coágulo.

ESTRUCTURA DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN. Además del XIII, los factores de coagulación incluyen la serie II (protrombina), VII, IX, X, XI, XII y precalicreína. Una sección de ~ 200 residuos aminoácidos en las terminaciones carboxilo de cada uno de estos cimógenos posee homología con la tripsina y contiene el sitio activo de las proteasas. Además, los residuos 9 a 12 de glutamato cerca de las terminaciones amínicas de los factores II, VII, IX y X se transforman hasta residuos γ-carboxiglutamato (Gla), que se unen con Ca^{2+} y son necesarios para las actividades coagulantes de estas proteínas.

COFACTORES PROTEÍNICOS NO ENZIMÁTICOS. Los factores V y VIII actúan como cofactores. El factor VIII circula en el plasma ligado al *factor de Von Willebrand*. El factor V circula en el plasma, se almacena en las plaquetas en una forma parcialmente activada y se libera cuando los trombocitos se activan. La trombina escinde los factores V y VIII para generar cofactores activados (factores Va y VIIIa).

Los factores Va y VIIIa actúan como cofactores al unirse a la superficie de plaquetas activadas y funcionar como receptores de los factores Xa y IXa, respectivamente. Los cofactores activados también intervienen en la localización de la protrombina y el factor X, sustratos respectivos de estas enzimas, en la superficie plaquetaria activada. Dichos complejos de los factores de la coagulación mejoran la eficiencia catalítica de los factores Xa y IXa al multiplicarse por ~ 10^9.

El TF es un cofactor lipoproteínico no enzimático e inicia la coagulación al intensificar la eficiencia catalítica del factor VIIa. Aunque en condiciones normales, en las células en contacto con la sangre, el TF se expresa en forma constitutiva en la superficie de células de músculo liso subendotelial y fibroblastos expuestos al dañarse la pared vascular. Otra proteína plasmática, un cininógeno de alto peso molecular, también actúa como cofactor.

ACTIVACIÓN DE LA PROTROMBINA. Al escindir los dos enlaces peptídicos en la protrombina, el factor Xa la transforma en trombina. En presencia del factor Va, una superficie fosfolípida de carga negativa, y Ca^{2+}, el factor Xa activa a la protrombina con una eficiencia mayor de 10^9 veces. La activación máxima se produce sólo cuando la protrombina y el factor Xa contienen residuos Gla que les confieren la capacidad de unirse a fosfolípidos.

Inicio de la coagulación. El TF expuesto en sitios dañados de la pared vascular desencadena la coagulación por la *vía extrínseca*. La pequeña cantidad de factor VIIa que circula en el plasma se liga al TF subendotelial y el complejo TF-factor VIIa para activar después a los factores X y IX (figura 30-2). El TF, en presencia de fosfolípidos y Ca^{2+}, aumenta 30 000 veces la actividad del factor VIIa.

La *vía intrínseca* se inicia *in vitro* cuando interactúan el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular con caolín, vidrio u otra superficie para generar cantidades pequeñas del factor XIIa. La activación del factor XI al factor XIa y del IX al IXa es el paso siguiente. En ese punto, el factor IXa activa al X en una reacción acelerada por el factor VIIIa, fosfolípidos aniónicos y Ca^{2+}. La generación óptima de trombina depende de la formación de este complejo con el factor IXa porque activa al factor X con mayor eficacia que el complejo TF-factor VIIa.

La activación del factor XII no es esencial para la hemostasia, como lo demuestra el hecho de que las personas con deficiencia del factor XII, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular no desarrollan hemorragia excesiva. La deficiencia del factor XI se acompaña de un trastorno hemorrágico variable, por lo regular poco intenso.

Fibrinólisis. La vía de la fibrinólisis se resume en la figura 30-3. El sistema fibrinolítico disuelve la *fibrina* intravascular por la acción de la *plasmina*. Para iniciar la fibrinólisis, los activadores de plasminógeno deben primero transformar el plasminógeno unicatenario, un precursor inactivo, en *plasmina* bicatenaria, por escisión de un enlace peptídico específico. Se conocen dos activadores del plasminógeno diferentes: el *activador del plasminógeno hístico* (t-PA) y el *activador del plasminógeno de urocinasa* (u-PA), o urocinasa. Aunque los dos activadores se sintetizan en las células endoteliales, predomina t-PA en casi todas las alteraciones y promueve la fibrinólisis intravascular, en tanto que la síntesis de u-PA se produce más bien como reacción a estímulos inflamatorios e induce la fibrinólisis extravascular.

El sistema fibrinolítico se regula de tal forma que se eliminan los trombos de fibrina, mientras que ésta se conserva en las heridas para mantener la homeostasia. En las células endoteliales, en reacción con diversos estímulos, se produce t-PA, que una vez liberado se elimina rápidamente de la sangre o su acción es inhibida por el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1*) y, en menor magnitud, el inhibidor del activador del plasminógeno 2 (*PAI-2, plasminogen activator inhibitor-2*); en consecuencia, t-PA ejerce escaso efecto en el plasminógeno circulante en ausencia de fibrina. La *antiplasmina* α_2 inhibe con rapidez cualquier plasmina generada. La eficiencia catalítica de la activación del plasminógeno por medio de t-PA aumenta más de 300 veces en presencia de fibrina, que induce la producción de plasmina en su superficie.

El plasminógeno y la plasmina se unen a residuos de lisina sobre la fibrina a través de regiones similares al asa 5 cerca de las terminaciones amínicas que se conocen como dominios Kringle. Para inactivar a la plasmina, la antiplasmina α_2 se une al primero de los dominios Kringle y bloquea a continuación el sitio activo de la plasmina. Los dominios Kringle están ocupados cuando la plasmina se une a la fibrina, razón por la cual la plasmina sobre la superficie de la fibrina está protegida contra la inhibición por antiplasmina α_2 y digiere a la fibrina. Una vez iniciada la degradación del coágulo de fibrina, la antiplasmina α_2 suprime rápidamente a cualquier plasmina que escapa de dicho medio local. Para impedir la lisis prematura del coágulo, el factor XIIIa media la unión covalente de pequeñas cantidades de antiplasmina α_2 sobre la fibrina.

Cuando los trombos ocluyen grandes arterias o venas, algunas veces se administran dosis terapéuticas de activadores del plasminógeno para degradar la fibrina y restaurar a la brevedad el flujo sanguíneo. En dosis grandes, dichos activadores inducen una producción excesiva de plasmina que rebasa los controles inhibidores. La plasmina es una proteasa relativamente inespecífica y también degrada a algunos factores de coagulación. La disminución de las concentraciones de estas proteínas de coagulación atenúa la capacidad de generación de trombina, lo cual contribuye a la hemorragia. Además, la plasmina no antagonizada tiende a disolver la fibrina en coágulos hemostáticos y también en trombos patológicos, fenómeno que eleva el riesgo de hemorragia. Por consiguiente, los fármacos fibrinolíticos son tóxicos y provocan hemorragia como efecto secundario principal.

***Coagulación* in vitro.** En condiciones normales, la sangre completa se coagula en término de 4 a 8 min en un tubo de vidrio. Es posible evitar la coagulación con la adición de un quelante como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) o citrato para que una al calcio. El plasma recalcificado casi siempre se coagula en un lapso de 2 a 4 min. El tiempo de coagulación después de la recalcificación se acorta de 26 a 33 s si se agrega fosfolípido de carga negativa y una sustancia en particular como el caolín (silicato de aluminio) o la celita (tierra de diatomeas), que activan al factor XII. La medición de esto se conoce como *tiempo de tromboplastina parcial activada* (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). De manera alternativa, el plasma recalcificado se coagula en 12 a 14 s después de agregar "tromboplastina" (una mezcla de TF y fosfolípidos); esta determinación se denomina *tiempo de protrombina* (PT, *prothrombin time*).

Mecanismos anticoagulantes naturales. La activación y la coagulación plaquetarias no ocurren normalmente en el interior de un vaso sanguíneo si está intacto. Varios mecanismos reguladores evitan la trombosis y necesitan que el endotelio vascular esté sano e indemne. Las células endoteliales sintetizan óxido nítrico y PGI_2 e inhiben la activación plaquetaria (capítulo 33).

La antitrombina es una proteína plasmática que inhibe las enzimas de coagulación de las vías intrínseca y común. Los proteoglucanos del sulfato de heparano sintetizados por las células endoteliales intensifican la actividad de la antitrombina ~ 1 000 veces. Otro sistema regulador comprende la proteína C, un cimógeno plasmático homólogo de los factores II, VII, IX y X; su actividad depende de la unión de Ca^{2+} a residuos Gla dentro de su dominio amínico

terminal. La proteína C se une al receptor endotelial de proteína C (EPCR, *endothelial protein C receptor*) que presenta la proteína al complejo trombina-trombomodulina para su activación. A continuación, la proteína C activada se disocia de EPCR y en combinación con la proteína S, su cofactor no enzimático que contiene Gla, la proteína C activada degrada a los factores Va y VIIIa. En ausencia de estos cofactores activados, las tasas de activación de la protrombina y el factor X disminuyen en gran proporción. La deficiencia de proteínas C o S se acompaña de un mayor riesgo de formación de trombos patológicos.

El inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) es un anticoagulante natural que se halla en la fracción lipoproteínica del plasma. El inhibidor se une de forma inicial al factor Xa y lo inhibe; este complejo binario suprime también al factor VIIa. Por medio de este mecanismo el factor Xa regula su propia generación.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

HEPARINA Y SUS DERIVADOS

La heparina, un glucosaminoglucano que se encuentra en los gránulos secretores de las células cebadas, se sintetiza en los precursores UDP-glucosa como un polímero en que alternan el ácido D-glucurónido y residuos de *N*-acetil-D-glucosamina.

Por lo general, la heparina se extrae de la mucosa intestinal de los cerdos, en la que abundan las células cebadas, y las presentaciones pueden contener cantidades pequeñas de otros glucosaminoglucanos. Las actividades biológicas de diferentes presentaciones comerciales de heparina son similares (~ 150 unidades USP/mg). Una unidad USP refleja la cantidad de heparina que impide que 1 ml de plasma citratada de oveja coagule después de 1 h de haberse agregado 0.2 ml de $CaCl_2$ al 1%. Los fabricantes europeos miden la potencia con una técnica de antifactor Xa. Para conocer la potencia de la heparina, se compara la actividad del factor Xa residual en la muestra con la detectada en testigos que contienen concentraciones conocidas de un estándar internacional de heparina. Cuando se valora con esta técnica, la potencia de la heparina se expresa en unidades internacionales por miligramo. A partir del 1 de octubre de 2009, la dosis de la nueva unidad USP y la dosis en unidades internacionales se han unificado; en consecuencia, una dosis de la nueva unidad USP es menos potente que la antigua dosis por una diferencia de 10% y las dosis de heparina que utilizan las nuevas unidades deben aumentarse un poco para alcanzar el mismo grado de anticoagulación.

DERIVADOS DE HEPARINA. Los derivados de heparina de uso actual incluyen las heparinas de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparins*) y el fondaparinux (véase la comparación en el cuadro 30-1).

Mecanismo de acción. La heparina, las LMWH y el fondaparinux carecen de actividad anticoagulante intrínseca; más bien se unen a la antitrombina y aceleran la rapidez con la cual inhiben a diversas proteasas de coagulación. La antitrombina, sintetizada en el hígado, circula en el plasma en una concentración aproximada de 2.6 μM. La antitrombina suprime a los factores de coagulación activados que participan en las vías intrínseca y común, pero tiene actividad relativamente escasa contra el factor VIIa. La antitrombina es un "sustrato suicida" de estas proteasas; ocurre la inhibición cuando la proteasa se dirige a una ligadura peptídica Arg-Ser específica en el asa del centro reactivo de la antitrombina y queda atrapado en la forma de un complejo estable 1:1. La heparina se une a la antitrombina a través de una secuencia específica de pentasacárido que contiene un residuo glucosamínico 3-*O*-sulfatado (figura 30-4). La

Cuadro 30-1

Comparación de heparina, LMWH y fondaparinux.

CARACTERÍSTICAS	HEPARINA	LMWH	FONDAPARINUX
Origen	Biológico	Biológico	Sintético
Peso molecular (Da)	15 000	5 000	1 500
Objetivo	Xa y IIa	Xa y IIa	Xa
Biodisponibilidad (%)	30	90	100
Semivida (horas)	1	4	17
Excreción renal	No	Sí	Sí
Efecto del antídoto	Completo	Parcial	Ninguno
Trombocitopenia	< 5%	< 1%	< 1%

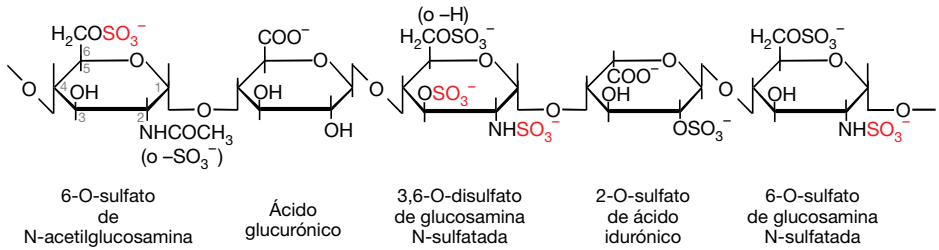


Figura 30-4 *Estructura de pentasacárido unido a antitrombina de la heparina.* Están indicados en rojo los grupos sulfato necesarios para la unión con antitrombina.

unión del pentasacárido con antitrombina induce un cambio de conformación en esta última que da lugar a que su sitio reactivo sea más accesible a la proteasa objetivo (figura 30-5); dicho cambio de conformación acelera la inhibición del factor Xa cuando menos dos órdenes de magnitud, pero no tiene efecto alguno en la rapidez de la inhibición de la trombina. Para aumentar la inhibición de la trombina por antitrombina, la heparina actúa como una "plantilla" catalítica a la cual se unen el inhibidor y la proteasa. Sólo las moléculas de heparina que tienen 18 unidades de sacárido o más (peso molecular > 5 400 Da) tienen longitud suficiente para "abarcar" juntas a la antitrombina y la trombina. En consecuencia, por definición, la heparina cataliza en grado similar las proporciones e índices del factor Xa y trombina tal como se expresa por una relación de antifactor Xa/antifactor IIa (trombina) de 1:1. A diferencia de ello, cuando menos la mitad de las moléculas de LMWH (peso molecular medio de 5 000 Da, ~ 17 unidades de sacárido) es demasiado corta para cumplir la función "de unión" y carece de efecto en la rapidez de inhibición de la trombina por parte de la antitrombina. Puesto que estas moléculas más cortas inducen aún un cambio de conformación en la antitrombina que acelera la inhibición del factor Xa, las LMWH tienen una mayor actividad contra el antifactor Xa, que la actividad contra el factor IIa, y la proporción varía de 3:1 a 2:1 según sea la presentación. El fondaparinux, análogo de la secuencia de pentasacáridos de la heparina o LMWH que media su interacción con la antitrombina, posee sólo actividad contra el factor Xa porque es demasiado corto para "abarcar" la antitrombina junto con la trombina (figura 30-5).

La heparina, las LMWH y el fondaparinux actúan en forma catalítica. Después de que estos tres anticoagulantes se unen a la antitrombina e inducen la formación de complejos covalentes entre la antitrombina y las proteasas blanco, se disocian del complejo y catalizan otras moléculas de antitrombina.

El factor plaquetario 4, una proteína catiónica liberada de los gránulos α durante la activación plaquetaria, se une a la heparina y evita que interactúe con la antitrombina; dicho fenómeno puede limitar la actividad de la heparina en zonas adyacentes a los trombos en que abundan las plaquetas. Puesto que LMWH y fondaparinux tienen menor afinidad por el factor plaquetario 4, los dos compuestos pueden conservar su actividad en zonas muy próximas a los trombos, en grado mayor que la heparina.

Efectos farmacológicos diversos. Las dosis elevadas de heparina interfieren con la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de hemorragia. A diferencia de ello, las LMWH y el fondaparinux tienen escaso efecto en los trombocitos. La heparina "limpia" *in vivo* el plasma lipémico y da lugar a la liberación de la lipoproteína lipasa y su paso a la circulación. Esta última enzima hidroliza a los triglicéridos hasta que generan glicerol y ácidos grasos libres. La "limpieza" del plasma lipémico puede ocurrir en concentraciones de heparina por debajo de las necesarias para producir su efecto anticoagulante.

Uso clínico. La heparina, las LMWH y el fondaparinux se utilizan para comenzar el tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar por su rápido inicio de acción. Por lo regular se administra primero un antagonista oral de vitamina K como la warfarina y se continúa el uso de heparina o derivados de ella durante cinco días, como mínimo, para permitir que la warfarina alcance su efecto terapéutico pleno. Los tres anticoagulantes también se emplean en la etapa inicial del tratamiento de individuos con angina inestable o infarto agudo del miocardio. En casi todas estas indicaciones, la LMWH y el fondaparinux han sustituido a la heparina en venoclisis continua, por sus ventajas farmacocinéticas, que permiten la administración subcutánea una o dos veces al día en dosis fijas o ajustadas al peso corporal, sin medición seriada de la coagulación. En consecuencia, se usan las LMWH o el fondaparinux para el tratamiento ambulatorio de individuos con trombosis venosa o embolia pulmonar.

La heparina y las LMWH se usan durante la angioplastia coronaria con globo, con colocación de una endoprótesis (o sin ella) para impedir la trombosis. El fondaparinux no se utiliza en dicho cuadro por el riesgo de trombosis por catéter secundaria a la activación del factor XII inducida por dicho acceso; las moléculas de heparina más largas son mejores que las más cortas para bloquear este proceso. En el caso de la circulación extracorpórea, también se activa el factor XII, lo cual produce coagulación en el oxigenador. La heparina es aún el compuesto más indicado en operaciones que obligan a usar la circulación extracorpórea y se utiliza también para tratar a pacientes seleccionados con

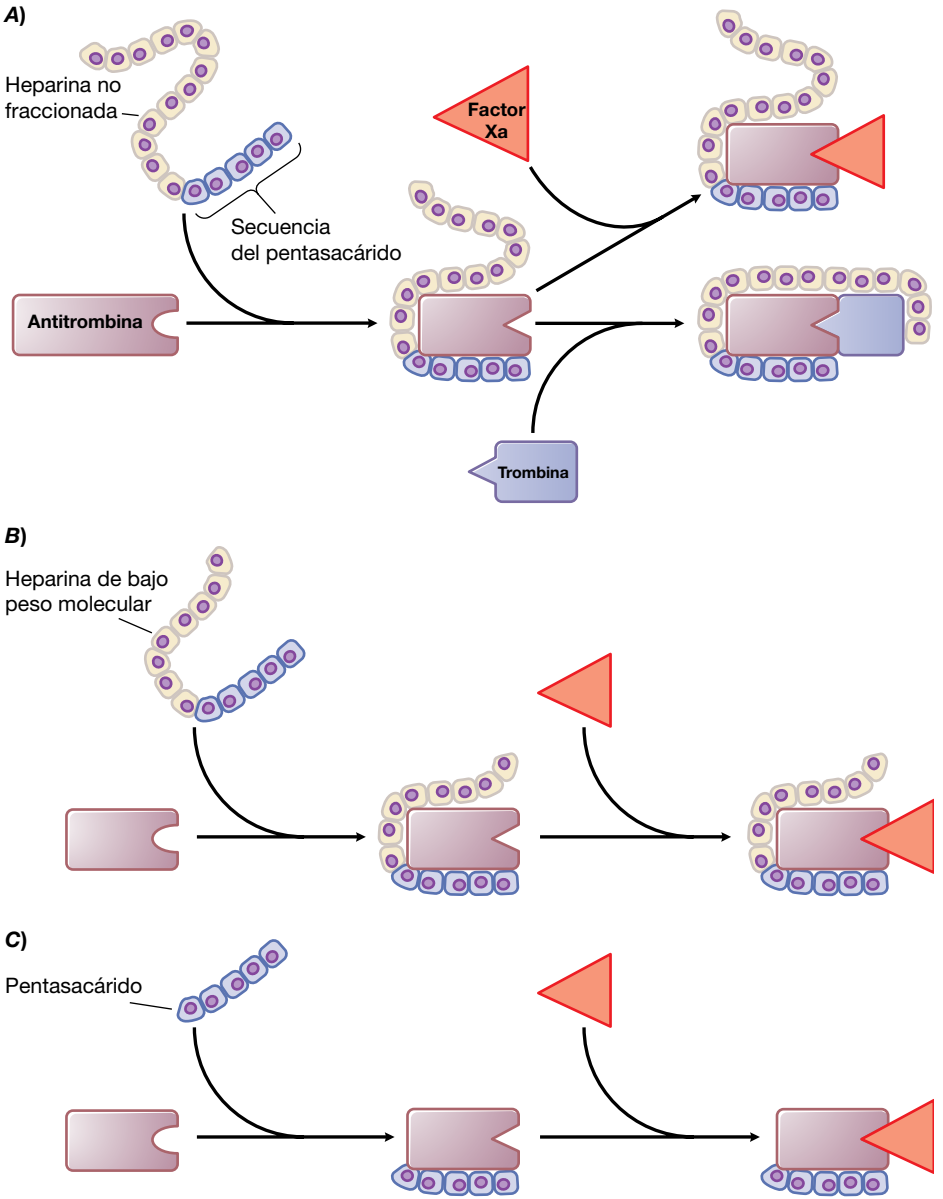


Figura 30-5 *Mecanismo de acción de la heparina, la heparina de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux, un pentasacárido sintético.* ***A)*** La heparina se une a la antitrombina por medio de su secuencia de pentasacárido; ello induce un cambio de conformación en el asa del centro reactivo de la antitrombina, que acelera su interacción con el factor Xa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe unirse de forma simultánea a la antitrombina y la trombina. Sólo las cadenas de heparina compuestas de al menos 18 unidades de sacárido (MW ~ 5400 Da) tienen la suficiente longitud para realizar esta función de unión o puente. Con un promedio de MW de 15000 Da, prácticamente todas las cadenas de heparina tienen la longitud suficiente para realizar tal función. ***B)*** La LMWH tiene una mayor capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa por antitrombina, en comparación con la trombina, porque al menos la mitad de las cadenas de LMWH (MW media ~ 4500 a 5000 Da) es demasiado corta para unir en forma de puente la antitrombina con la trombina. ***C)*** El pentasacárido acelera sólo la inhibición del factor Xa por la antitrombina; dicho pentasacárido es demasiado corto para unir la antitrombina con la trombina.

coagulación intravascular diseminada. El régimen recomendado para evitar la trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) en el posoperatorio y la embolia pulmonar en personas sometidas a intervenciones abdominotorácicas mayores o expuestas al riesgo de presentar enfermedad tromboembólica es todavía la administración subcutánea de heparina en dosis pequeñas.

A diferencia de la warfarina, la heparina, la LMWH y el fondaparinux no cruzan la placenta y no se han relacionado con la aparición de malformaciones fetales, de tal forma que se consideran los anticoagulantes más indicados en embarazadas. Los tres anticoagulantes no incrementan al parecer la cifra de mortalidad o premadurez fetal. Si es posible, debe interrumpirse su uso 24 h antes del parto, para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia posparto.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La heparina, las LMWH y el fondaparinux no se absorben en la mucosa del tubo digestivo y deben suministrarse por vía parenteral. La primera se administra en infusión intravenosa continua, infusión intermitente cada 4 a 6 h o inyección subcutánea cada 8 a 12 h. Su inicio de acción es inmediato, si se usa la vía intravenosa. En cambio, se observa una variación considerable en la biodisponibilidad de la heparina aplicada por vía subcutánea y con ella el comienzo de acción se retrasa 1 a 2 h. La LMWH y el fondaparinux se absorben con mayor uniformidad después de inyección subcutánea. La semivida de la heparina en el plasma depende de la dosis administrada. Cuando se inyectan por vía intravenosa 100, 400 u 800 unidades de heparina/kg de peso, las semividas de las actividades anticoagulantes se aproximan a 1, 2.5 y 5 h. Al parecer, la heparina se degrada y elimina de manera predominante en el sistema reticuloendotelial y en la orina aparece una pequeña cantidad sin degradar.

La LMWH y el fondaparinux tienen semividas biológicas mayores que la heparina y son de 4 a 6 h y ~ 17 h, respectivamente. Dado que estos fragmentos más pequeños de heparina se eliminan casi de forma exclusiva por los riñones, los fármacos se acumulan en el sujeto con disfunción renal y ello puede ocasionar hemorragia. El uso de ambos anticoagulantes está contraindicado en sujetos con una depuración de creatinina < 30 ml/min. Además, el fondaparinux está contraindicado en individuos cuyo peso corporal es < 50 kg que presentan fractura o reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o intervenciones abdominales.

Administración y mediciones seriadas. El tratamiento con dosis completa de heparina se administra por infusión intravenosa continua. Las medidas para tratar la tromboembolia venosa inician con una dosis fija inyectada en bolo, de 5 000 unidades o un bolo ajustado al peso, seguido de 800 a 1 600 unidades/h, con una bomba de venoclisis. El tratamiento se vigila de modo sistemático mediante cuantificación de aPTT. Se considera que el límite terapéutico de la heparina equivale a una concentración plasmática de 0.3 a 0.7 unidades/ml, de acuerdo con la determinación del antifactor Xa. En términos generales se presupone que los límites terapéuticos aPTT se encuentran en dos a tres veces la media normal del valor de aPTT. Este tiempo de tromboplastina activado debe medirse de forma inicial y ajustar cada 6 h el ritmo de infusión. Una vez establecido un esquema posológico uniforme y constante en un sujeto estable, basta por lo regular medir cada día la concentración en plasma en el laboratorio. Se necesitan dosis muy grandes de heparina para evitar la coagulación durante la circulación extracorpórea. El aPTT se prolonga de manera infinita más allá de los límites de dosis utilizadas. Se recurre a un método menos sensible para medir la coagulación, como el tiempo de coagulación activado, para vigilar el tratamiento en la situación anterior.

Con fines terapéuticos también se administra la heparina por vía subcutánea dos veces al día. Basta una dosis diaria total de 35 000 unidades en fracciones cada 8 a 12 h para activar el aPTT dos veces la cifra testigo (cuantificada entre una dosis y otra). En el caso de la administración de dosis pequeñas de heparina (para evitar DVT y tromboembolia en pacientes médicos o quirúrgicos hospitalizados) se aplica una dosis subcutánea de 5 000 unidades dos a tres veces al día.

PRESENTACIONES DE LMWH. Esta categoría incluye a la enoxaparina, la dalteparina, la tinzaparina, la ardeparina, la nadroparina y la reviparina; los últimos tres compuestos no se distribuyen en Estados Unidos. Estos fármacos difieren entre sí en grado considerable y no debe presuponerse que dos de ellos con actividad de antifactor Xa similar tengan efectos antitrombóticos equivalentes. Las LMWH producen una respuesta anticoagulante relativamente previsible y por ello no se efectúa de forma sistemática la medición seriada del anticoagulante. Los individuos con disfunción renal pueden necesitar determinaciones del antifactor Xa porque este cuadro puede prolongar la semivida y lentificar la eliminación de LMWH. También puede ser necesaria la medición seriada en obesos y niños que reciben LMWH.

FONDAPARINUX. Se administra por inyección subcutánea, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en término de 2 h y se excreta por la orina (semivida de ~ 17 h). No se utiliza en sujetos con insuficiencia renal. El fondaparinux puede administrarse una vez al día en una dosis fija sin vigilancia de la coagulación. En apariencia tiene una menor probabilidad, en comparación con la heparina o LMWH, de desencadenar el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina. En Estados Unidos se ha aprobado el uso del fondaparinux para la tromboprofilaxia en personas programadas para cirugía de cadera o rodilla o para tratar una fractura coxofemoral, y como tratamiento inicial en sujetos con embolia pulmonar o DVT.

IDRAPARINUX. Es la versión hipermetilada del fondaparinux con una semivida de 80 h; se aplica por vía subcutánea una vez por semana. Para superar la falta de un antídoto se agregó al idraparinux una fracción de biotina para obtener el idrabiotaparinux que puede neutralizarse con avidina intravenosa. La fase III de estudios en humanos aún se halla en curso y compara el idrabiotaparinux con warfarina para tratar la embolia pulmonar o evitar la apoplejía en

pacientes de fibrilación auricular. El idraparinux, el idrabiotaparinux y la avidina no están disponibles para empleo clínico corriente.

Resistencia a heparina. La dosis de heparina necesaria para obtener una cifra de aPTT terapéutica es variable debido a diferencias en las concentraciones en las proteínas que se unen a ella en el plasma, que de manera competitiva inhiben la unión de la heparina con la antitrombina. En algunos pacientes es imposible obtener aPTT terapéutico, a menos que se administren dosis muy grandes de heparina (> 50 000 unidades/día); estos individuos pueden tener concentraciones "terapéuticas" del anticoagulante en plasma con la dosis habitual cuando se determina el antifactor Xa; dicha "seudorresistencia" a la heparina se observa porque los pacientes muestran cifras menores de aPTT antes del tratamiento como consecuencia de una mayor concentración del factor VIII. Otros enfermos necesitan algunas veces grandes dosis de heparina por la acelerada eliminación de ésta, lo cual puede ocurrir en casos de embolia pulmonar masiva. Los sujetos con deficiencia hereditaria de antitrombina tienen por lo regular 40 a 60% de la concentración plasmática usual de dicho inhibidor y responden en forma normal a la heparina intravenosa. Sin embargo, la deficiencia adquirida de antitrombina, en la cual las concentraciones pueden ser < 25% de lo normal, se observa en ocasiones en individuos con cirrosis hepática, síndrome nefrótico o coagulación intravascular diseminada; es posible que dosis grandes de heparina no prolonguen la cifra de aPTT en dichas personas.

Puesto que las LMWH y el fondaparinux muestran una unión menor a las proteínas plasmáticas diferentes de la antitrombina, rara vez se observa resistencia a la heparina. Por tanto, no es necesaria la vigilancia sistemática de la coagulación.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

HEMORRAGIA. La hemorragia es el efecto secundario primario con el uso de heparina; el sangrado profuso se observa en 1 a 5% de los pacientes tratados con heparina intravenosa para corregir la tromboembolia venosa. La incidencia de hemorragia es un poco menor en personas que reciben LMWH para esta indicación. A menudo se identifica una causa primaria u oculta de la hemorragia, como operaciones quirúrgicas recientes, traumatismos, ulceropatía péptica o disfunción plaquetaria.

El efecto anticoagulante de la heparina desaparece en término de horas tras interrumpir su uso. La hemorragia poco intensa causada por este compuesto se controla casi siempre sin necesidad de administrar un antagonista. En caso de una hemorragia grave es factible revertir con rapidez el efecto de la heparina por medio de venoclisis de *sulfato de protamina* (mezcla de polipéptidos básicos aislados del semen de salmón) que se une con avidez a la heparina y neutraliza su efecto anticoagulante. La protamina también interactúa con las plaquetas, el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas y puede inducir por sí misma un efecto anticoagulante. Por esa razón, el clínico debe administrar la dosis mínima de protamina necesaria para neutralizar la heparina presente en el plasma; dicha cifra se aproxima a 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina que persistan en el paciente. La protamina (hasta un máximo de 50 mg) se aplica por vía intravenosa con un ritmo lento (en lapsos de 10 min). Dicha sustancia se une sólo a moléculas largas de heparina y por ello revierte de manera parcial sólo la actividad anticoagulante de LMWH y no tiene efecto alguno en la actividad del fondaparinux.

Trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina (recuento de plaquetas < 150 000/ml o una disminución de 50% de la cifra registrada antes del tratamiento) se detecta en cerca de 0.5% de pacientes médicos cinco a 10 días después del inicio del tratamiento con heparina. La incidencia puede ser menor, pero la trombocitopenia también se observa con LMWH y fondaparinux y deben solicitarse recuentos plaquetarios en forma repetida. Las complicaciones trombóticas pueden ser letales o culminar en la amputación de algún miembro en casi la mitad de los casos de pacientes afectados tratados con heparina, y puede anteceder al comienzo de la trombocitopenia. Las mujeres muestran una frecuencia del doble, en comparación con los varones, de presentar este trastorno.

La tromboembolia venosa surge con mayor regularidad, pero también son posibles trombosis arteriales causantes de isquemia de extremidades, infarto del miocardio y apoplejía. La trombocitopenia inducida por heparina puede acompañarse de hemorragia bilateral en suprarrenales, lesiones cutáneas en el sitio de inyección subcutánea de heparina, y diversas reacciones sistémicas. Al parecer, todas estas reacciones son efecto de la aparición de anticuerpos de tipo IgG contra complejos de heparina con el factor plaquetario 4 (o, en raras ocasiones, otras quimiocinas).

Es indispensable interrumpir inmediatamente el uso de heparina, LMWH y fondaparinux si aparecen trombocitopenia inexplicable o cualesquiera de las manifestaciones clínicas comentadas cinco días o más tras la institución del tratamiento, cualquiera que sea la dosis o la vía de administración. El diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina se confirma por medio de una técnica de activación plaquetaria que depende de dicho anticoagulante o un procedimiento para identificar anticuerpos que reaccionen con complejos de heparina/factor IV plaquetario. Las complicaciones trombóticas pueden aparecer después del término del tratamiento; empero, es necesario administrar otro anticoagulante como la lepirudina, el argatrobán (véase la sección siguiente) o el fondaparinux a individuos con trombocitopenia inducida por heparina. Es mejor no recurrir a LMWH porque precipitan a menudo una reacción cruzada con la heparina. La warfarina puede inducir gangrena venosa de extremidades o necrosis multicéntrica de la piel en sujetos con trombocitopenia inducida por heparina; es mejor no usarla.

Otros efectos tóxicos. En personas que reciben heparina o LMWH se detectan con frecuencia alteraciones en las pruebas de función hepática. Algunas veces se observa osteoporosis que culmina en fracturas vertebrales espontáneas, aunque pocas veces en individuos que reciben dosis terapéuticas de heparina (>20 000 unidades/día) por periodos largos (p. ej., tres a seis meses). El riesgo de osteoporosis es menor con el uso de LMWH o fondaparinux respecto de la heparina. Esta última inhibe la síntesis de aldosterona por parte de las suprarrenales y en ocasiones causa hiperpotasemia. Son raras las reacciones alérgicas a la heparina.

OTROS ANTICOAGULANTES PARENTERALES

LEPIRUDINA. La lepirudina, un derivado de la hirudina obtenido por bioingeniería, es un inhibidor directo de trombina que aparece en las glándulas salivales de las sanguijuelas medicinales. Es un polipéptido de 65 aminoácidos que se une con avidez al sitio catalítico y al punto de reconocimiento extendido de sustrato de la trombina. Dicho anticoagulante recibió aprobación en Estados Unidos para tratar a enfermos con trombocitopenia inducida por heparina.

La lepirudina se administra por vía intravenosa en una dosis ajustada para que el aPTT sea 1.5 a 2.5 veces la mediana de los límites normales de aPTT en estudios de laboratorio. El fármaco se excreta por los riñones y su semivida es ~ 1.3 h. La lepirudina debe utilizarse con cautela en individuos en insuficiencia renal. Algunos pacientes generan anticuerpos contra la hirudina que en ocasiones prolongan la semivida y causan un incremento paradójico de la cifra de aPTT; en tal caso se recomienda la medición diaria de la cifra de aPTT. No se cuenta con antídoto alguno contra la lepirudina.

DESIRUDINA. La desirudina es un derivado de la hirudina obtenido por bioingeniería que se diferencia sólo porque no posee un grupo sulfato en Tyr^{63}.

La desirudina está indicada en la profilaxis de DVT en personas sometidas a reemplazo de cadera. La dosis recomendada es de 15 mg cada 12 h por inyección subcutánea. Se elimina en los riñones y su semivida es ~ 2 h después de aplicación subcutánea. El producto debe usarse con gran cautela en individuos con función renal disminuida y deben vigilarse todos los días la creatinina sérica y la cifra de aPTT.

BIVALIRUDINA. La bivalirudina es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que inhibe en forma directa la trombina por un mecanismo similar al que posee la lepirudina.

La bivalirudina se administra por vía intravenosa y se utiliza como alternativa en vez de la heparina en individuos programados para angioplastia coronaria o cirugía con circulación extracorpórea. En sujetos con trombocitopenia inducida por heparina o antecedente de este trastorno se utiliza bivalirudina en vez de heparina durante angioplastia coronaria. La semivida de la bivalirudina es de 25 min; es recomendable disminuir la dosis en personas con disfunción renal.

ARGATROBÁN. El argatrobán, un compuesto sintético basado en la estructura de l-arginina, se une de manera reversible al sitio catalítico de la trombina.

El argatrobán se administra por vía intravenosa; su semivida es de 40 a 50 min; los CYP lo metabolizan en el hígado y se excreta por la bilis. Se necesita disminuir la dosis en pacientes de disfunción hepática. El argatrobán se ha usado en vez de la lepirudina para profilaxis o tratamiento de individuos con trombocipenia inducida por heparina o en riesgo de presentarla. Además de prolongar la cifra de aPTT, el argatrobán también alarga el tiempo de protrombina, situación que complica el cambio del argatrobán a warfarina en los pacientes. Cabe recurrir a una técnica de medición del factor X cromógeno en vez de PT para vigilar las concentraciones de warfarina en dichos enfermos.

ANTITROMBINA. La antitrombina es una forma de la antitrombina humana obtenida por bioingeniería de la leche de cabras genéticamente modificadas. En Estados Unidos se ha aprobado su uso como anticoagulante en individuos con deficiencia hereditaria de la antitrombina programados para procedimientos quirúrgicos.

DROTRECOGIN α. El drotrecogin α es una forma de la proteína C activada humana, obtenida por bioingeniería, que inhibe la coagulación por la inactivación proteolítica de los factores Va y VIIIa. Posee también efectos antiinflamatorios. El fármaco se retiró del mercado estadounidense en octubre de 2011 después de que un gran estudio clínico señaló que no había mejoría en la supervivencia a los 28 días en adultos con infecciones sépticas.

ANTICOAGULANTES ORALES

WARFARINA

En 1939, Campbell y Link, al investigar un trastorno hemorrágico en ganado vacuno secundario a la ingestión de trébol dulce descompuesto, identificaron el agente hemorrágico: bishidroxicumarina (dicu-

marol). Más adelante se introdujo un congénere sintético potente como rodenticida y recibió el nombre de *warfarina* con base en las siglas del propietario de la patente, *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF). Estos anticoagulantes se han convertido en elementos básicos para la prevención de enfermedades tromboembólicas.

MECANISMO DE ACCIÓN. Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K. Los factores de coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S se sintetizan de manera predominante en el hígado y son inactivas en términos biológicos, a menos que se carboxilen en los residuos glutamato 9-13 en la terminal amínica para formar residuos Gla que se unen a Ca^{2+}. La reacción anterior de la proteína precursora decarboxi necesita CO_2, O_2 y vitamina K reducida y se cataliza por acción de la γ-glutamilcarboxilasa (figura 30-6). La carboxilación se acopla con la oxidación de la vitamina K hasta generar su epóxido correspondiente. La vitamina K reducida debe regenerarse a partir del epóxido, para la carboxilación y síntesis sostenidas de proteínas biológicamente competentes. La enzima que cataliza el fenómeno anterior, que es la vitamina K epoxidorreductasa (VKOR), se inhibe por la warfarina en dosis terapéuticas.

Las dosis terapéuticas de la warfarina disminuyen 30 a 50% la cantidad total de cada factor de coagulación dependiente de vitamina K, sintetizado por el hígado; además, las moléculas secretadas están "subcarboxiladas", lo cual produce una menor actividad biológica (10 a 40% de lo normal). Las deficiencias congénitas de las proteínas procoagulantes hasta las concentraciones mencionadas causan trastornos hemorrágicos leves. Los antagonistas de vitamina K no tienen efecto alguno en la actividad de las moléculas totalmente carboxiladas en la circulación. Las semividas aproximadas (en horas) son las siguientes: factor VII, 6; favor IX, 24; factor X, 36; factor II, 50; proteína C, 8 y

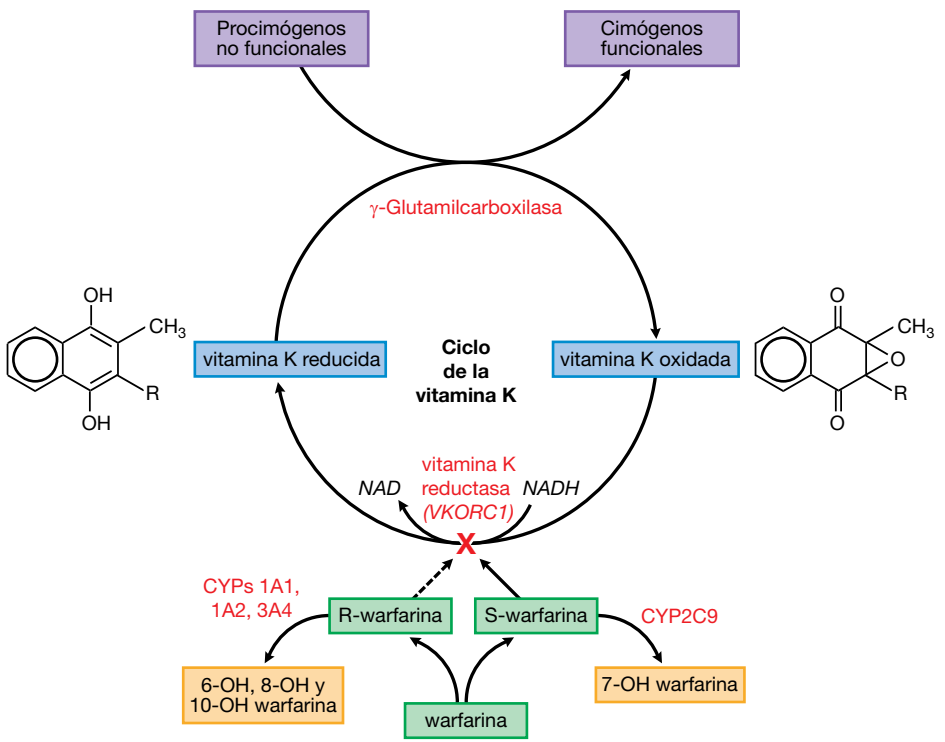


Figura 30-6 *Ciclo de la vitamina K y mecanismo de acción de la warfarina.* En la mezcla racémica de enantiómeros S- y R-, la S-warfarina es más activa. Al bloquear la epoxidorreductasa de vitamina K codificada por el gen *VKORC1*, la warfarina inhibe la conversión del epóxido de vitamina K oxidado, a su forma reducida, la hidroquinona de vitamina K; ello inhibe la γ-carboxilación dependiente de vitamina K de los factores II, VII, IX y X porque la vitamina K reducida actúa como un cofactor para la γ-glutamilcarboxilasa que cataliza el proceso de γ-carboxilación, en el cual los procimógenos se convierten en cimógenos con la capacidad de unirse al Ca^{2+} e interactuar con fosfolípidos aniónicos. La S-warfarina se metaboliza por acción de *CYP2C9*; los polimorfismos genéticos frecuentes en el caso de esta enzima intensifican el metabolismo de la warfarina. Los polimorfismos en la subunidad C1 de la vitamina K reductasa (VKORC1) incrementan la susceptibilidad de la enzima a la inhibición inducida por warfarina. Por consiguiente, los pacientes que expresan polimorfismos en estas dos enzimas necesitan una dosis menor de warfarina (cuadro 30-2).

Cuadro 30-2

Efecto de los genotipos *CYP2C9* y los haplotipos *VKORC1* en las dosis de warfarina.

GENOTIPO/ HAPLOTIPO	FRECUENCIA (%)			DISMINUCIÓN POSOLÓGICA COMPARADA CON EL TIPO NATIVO (%)
	CAUCÁSICOS	AFROAMERICANOS	ASIÁTICOS	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	—
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
No-A/No-A	37	82	7	—
No-A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

*Los polimorfismos de los dos genes, CYP2C9 y VKORC1, explican en gran medida la contribución genética a la variabilidad en la respuesta a la warfarina. Las variantes de CYP2C9 modifican la farmacocinética de la warfarina. CYP2C9 metaboliza la warfarina y las variantes distintas de *1/*1 son menos activas que CYP2C9*1/*1, lo cual obliga a disminuir las dosis. Las variantes de VKORC1 alteran la farmacodinámica de la warfarina. VKORC1 es el sitio de acción en los anticoagulantes cumarínicos como la warfarina. Las formas no-A/A y A/A muestran menores necesidades de warfarina.*
Fuente: Ghimire L.V., Stein C.M. Warfarin pharmacogenetics, Goodman and Gilman Online, 2009; www.AccessMedicine.com/updatesContent.aspx?aid=1001507, con acceso el 26 de julio, 2013.

proteína S, 30. Ante la semivida prolongada de algunos de los factores de coagulación, en particular el factor II, no se logra durante varios días el efecto antitrombótico completo de la warfarina a pesar de que puede prolongarse el tiempo de protrombina poco después de su administración; esto se debe a una disminución más rápida de los factores con una semivida más breve y en particular el factor VII.

DOSIS. La dosis habitual de warfarina para el adulto es de 2 a 5 mg/día durante dos a cuatro días, a la que siguen 1 a 10 mg/día tal como lo indiquen las mediciones de la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*), valor obtenido del tiempo de protrombina del paciente (véase la definición funcional de INR en la sección de "Métodos de laboratorio para vigilancia"). Como se expone más adelante, los polimorfismos genéticos comunes tornan a los pacientes más o menos sensibles a la warfarina. En los expuestos a un mayor riesgo de hemorragia, incluidos los ancianos, se administra una dosis menor inicial. Por lo regular, la warfarina se administra por vía oral. También se puede suministrar por vía intravenosa sin modificar la dosis. No se recomienda la inyección intramuscular.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad de la warfarina es casi completa después de ingerir el fármaco o por vías intravenosa o rectal. Las diferentes presentaciones comerciales de los comprimidos de warfarina varían en su tiempo de disolución y ello da lugar a algunas variaciones en la rapidez y extensión de la absorción. Los alimentos en el tubo digestivo también reducen la rapidez de absorción. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su máximo en 2 a 8 h. La warfarina se administra en la forma de una mezcla racémica de S- y R-warfarina. La primera (S-) posee una potencia tres a cinco veces mayor que la segunda (R) y se metaboliza sobre todo por CYP2C9. Los metabolitos inactivos de la warfarina se excretan por orina y heces. La semivida varía (25 a 60 h) y la duración de acción de la warfarina es de dos a cinco días.

El cuadro 30-2 resume los efectos de factores genéticos identificados en relación con las dosis necesarias de warfarina. Los polimorfismos de dos genes *CYP2C9* y *VKORC1* (complejo de vitamina K epoxidorreductasa, subunidad 1) explican gran parte de la contribución genética a la variabilidad de la respuesta a la warfarina. Las variantes de *CYP2C9* modifican la farmacocinética de la warfarina, en tanto que las de *VKORC1* afectan la farmacodinámica de este anticoagulante. Las variaciones comunes en el gen *CYP2C9* (llamado *CYP2C9*2* y *3) codifican una enzima con menor actividad y por ello se acompañan de concentraciones farmacológicas mayores y menores dosis necesarias de warfarina. *VKORC1* es la molécula en que actúan los anticoagulantes cumarínicos como la warfarina (figura 30-6). Las variantes de *VKORC1* prevalecen más que las de *CYP2C9*. La prevalencia de las variantes genéticas de *VKORC1* es mayor en asiáticos y le siguen en ese orden estadounidenses, europeos y afronorteamericanos. Las necesidades

posológicas de warfarina disminuyen en el caso de tales variantes. Con base en datos indicativos de que las variaciones genéticas afectan las dosis necesarias de warfarina y las respuestas al tratamiento, en Estados Unidos la FDA modificó las recomendaciones posológicas de este anticoagulante y señaló que era necesario considerar la disminución de las dosis iniciales de warfarina en pacientes con variaciones genéticas de *CYP2C9* y *VKORC1*. Los intentos de facilitar la incorporación racional de la información genética en la atención del enfermo incluyen la elaboración de un algoritmo posológico de la warfarina y métodos para la genotipificación inmediata de *CYP2C9* y *VKORC1*.

FÁRMACOS Y OTRAS INTERACCIONES CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES. Cualquier sustancia o cuadro pueden ser peligrosos si alteran:

- La captación o el metabolismo del anticoagulante oral o la vitamina K.
- La síntesis, la función o la eliminación de cualquier factor o células que intervengan en la hemostasia o la fibrinólisis.
- La integridad de cualquier superficie epitelial.

Los pacientes deben ser orientados para notificar la adición o la eliminación de cualquier fármaco que incluya productos obtenidos sin prescripción médica y complementos alimenticios. Algunos de los factores más descritos que atenúan el efecto de los anticoagulantes orales incluyen:

- Menor absorción de fármacos causada por su unión con colestiramina en el tubo digestivo.
- Aumento del volumen de distribución y acortamiento de la semivida a consecuencia de hipoproteinemia, como ocurre en el síndrome nefrótico.
- Mayor eliminación metabólica del fármaco como efecto de inducción de actividad de enzimas hepáticas, en particular *CYP2C9*, por barbitúricos, carbamazepina o rifampicina.
- Ingestión de grandes cantidades de alimentos con abundante vitamina K o complementos.
- Mayores concentraciones de factores de coagulación durante el embarazo.

El tiempo de protrombina puede acortarse en cualesquiera de estos casos.

Las interacciones citadas que a menudo agravan el riesgo de hemorragia en personas que ingieren anticoagulantes comprenden menor metabolismo por inhibición de la enzima *CYP2C9* por parte de amiodarona, antimicóticos azólicos, cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, disulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, sulfinpirazona, tolcapona o zafirlukast y el desplazamiento desde los sitios de unión con proteína originados por diuréticos con acción en asa de Henle o valproato. La deficiencia relativa de vitamina K puede ser consecuencia de alimentación inadecuada (p. ej., individuos recién operados que reciben sólo soluciones parenterales), en especial cuando coexiste con la eliminación de la flora intestinal por parte de los antimicrobianos. Las bacterias intestinales sintetizan vitamina K y constituyen una fuente importante de ella; en consecuencia, los antibióticos prolongan de forma excesiva el tiempo de protrombina en personas controladas adecuadamente con warfarina. Las concentraciones pequeñas de factores de coagulación pueden trastornar la función del hígado, ocasionar insuficiencia congestiva cardiaca o estados hipermetabólicos como el hipertiroidismo; en términos generales, tales cuadros incrementan la prolongación del PT. Las interacciones graves que no alteran PT incluyen inhibición de la función plaquetaria por fármacos como el *ácido acetilsalicílico* y gastritis o úlceras francas inducidas por antiinflamatorios. Los compuestos pueden tener varios efectos; por ejemplo, el clofibrato intensifica el recambio de factores de coagulación e inhibe la función plaquetaria.

SENSIBILIDAD A LA WARFARINA. Cerca de 10% de los pacientes necesita < 1.5 mg de warfarina/día para que el INR sea de 2 a 3. Estos sujetos tienen a menudo alelos variantes de *CYP2C9* o haplotipos de *VKORC1* variantes que afectan la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina, respectivamente.

EFECTOS TÓXICOS

HEMORRAGIA. La hemorragia es el principal efecto tóxico de la warfarina; el riesgo de que surja aumenta con la intensidad y la duración del tratamiento con anticoagulantes, el consumo de otros fármacos que interfieren en la hemostasia, y la presencia de un posible punto anatómico sangrante. La incidencia de episodios hemorrágicos mayores suele ser < 3% por año en personas tratadas con una INR objetivo de 2 a 3. El riesgo de hemorragia intracraneal aumenta en grado considerable si la INR es > 4.

Si la INR rebasa los límites terapéuticos pero es < 5 y el paciente no sangra o no necesita un método quirúrgico, es posible interrumpir de forma temporal la warfarina y reiniciarla con una dosis menor una vez que la INR se halle dentro de los límites terapéuticos. Si la INR es ≥ 5 se puede administrar vitamina K_1 oral (fitonadiona) en una dosis de 1 a 2.5 mg (en el caso de 5 ≤ INR ≤ 9) o 3 a 5 mg (en caso de INR > 9). Por lo regular, dichas dosis orales de vitamina K_1 hacen que la INR decrezca en grado sustancial en un plazo de 24 a 48 h sin tornar al paciente resistente a la administración de nuevas dosis de warfarina. Pueden ser necesarias dosis mayores o la administración parenteral si se requiere una corrección más rápida de INR. El efecto de la vitamina K tarda en aparecer varias horas porque la anulación de la función del anticoagulante obliga a la síntesis de factores de coagulación totalmente carboxilados. Si se requiere una competencia hemostática inmediata por una hemorragia profusa o sobredosis profunda de warfarina

(INR > 20) se pueden restaurar las concentraciones adecuadas de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K al transfundir plasma fresco congelado (10 a 20 ml/kg) complementado con 10 mg de vitamina K_1 en infusión intravenosa lenta. Algunas veces es necesario repetir la transfusión de plasma porque los factores introducidos (en particular factor VII) se eliminan de la circulación con mayor rapidez de lo observado con el anticoagulante residual después de ingerido. La vitamina K_1 administrada por vía intravenosa supone el riesgo de precipitar reacciones anafilactoides y por ello debe utilizarse con cautela. Los individuos que reciben dosis grandes de vitamina K_1 pueden tornarse resistentes a la warfarina durante varios días, pero es posible utilizar la heparina si se necesitan anticoagulantes en forma continua.

Alteraciones congénitas. La administración de warfarina durante el embarazo provoca en el recién nacido defectos congénitos o aborto. Se han notificado anormalidades del SNC después de la exposición durante el segundo y el tercer trimestres. Son posibles hemorragia fetal o neonatal y óbito intrauterino incluso si los valores de PT de la madre se hallan dentro de límites terapéuticos. Los antagonistas de vitamina K_1 no deben usarse durante el embarazo, pero pueden utilizarse con seguridad en dicha circunstancia heparina, LMWH o fondaparinux.

Necrosis cutánea. La necrosis cutánea inducida por warfarina es una complicación rara que se caracteriza por la aparición de lesiones en la piel tres a 10 días después de instituir el tratamiento. En forma típica, las lesiones se localizan en las extremidades, pero pueden aparecer en tejido adiposo, el pene y la mama de la mujer.

Otras reacciones tóxicas. Entre las tres y las ocho semanas tras la administración de warfarina puede surgir una mancha azulosa, algunas veces dolorosa y reversible, de las superficies plantares y caras laterales de los dedos del pie, que palidece con la presión y la elevación de las piernas (síndrome de dedos violetas); se ha señalado que provienen de los émbolos liberados de placas ateromatosas. Otras reacciones poco frecuentes comprenden alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náusea, diarrea, cólicos abdominales y anorexia.

USO CLÍNICO. Los antagonistas de vitamina K se usan para evitar la evolución o reaparición de DVT aguda o embolia pulmonar después de un ciclo inicial con heparina. También son eficaces para impedir la tromboembolia venosa en personas programadas para operaciones ortopédicas o ginecológicas, en isquemia coronaria recurrente en pacientes de infarto agudo del miocardio y en embolización sistémica en individuos con prótesis valvulares cardiacas o fibrilación auricular crónica.

Antes de comenzar el tratamiento se realizan estudios de laboratorio, junto con la anamnesis y la exploración física, para identificar defectos hemostáticos que podrían tornar más peligroso el uso de los antagonistas de vitamina K (p. ej., deficiencia congénita del factor de coagulación, trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal, y alteraciones vasculares). Por tal razón se usa una INR calculada con base en el PT del paciente para cuantificar y vigilar la magnitud de la anticoagulación y el cumplimiento terapéutico del enfermo. Se han definido sobre bases empíricas límites de INR terapéuticos respecto de varias indicaciones clínicas y reflejan dosis que aminoran las complicaciones por enfermedad tromboembólica, en tanto que agravan en forma mínima el riesgo de hemorragia profusa. En casi todas las indicaciones, la cifra de INR buscada es de 2 a 3. Por lo regular se recomienda una cifra de INR más alta (2.5 a 3.5) en individuos con prótesis valvulares mecánicas (de alto riesgo) en el corazón.

En el tratamiento de la tromboembolia venosa aguda se continúan durante cinco días, como mínimo, heparina, LMWH o fondaparinux después de comenzar la administración de warfarina y hasta que la INR se halle dentro de límites terapéuticos en dos días consecutivos; esta superposición permite el agotamiento adecuado de los factores de coagulación que dependen de vitamina K con semividas largas, en particular el factor II. Al principio del tratamiento están indicadas las mediciones frecuentes de INR para evitar anticoagulación excesiva en el individuo extraordinariamente sensible.

OTROS ANTAGONISTAS DE VITAMINA K

FENPROCUMÓN Y ACENOCUMAROL. Los dos fármacos no se distribuyen en Estados Unidos, pero se prescriben en ese país y en otros más. El primero tiene una semivida plasmática más larga (cinco días) que la warfarina; su comienzo de acción es un poco más lento y la actividad se prolonga más tiempo (siete a 14 días). Se administra en dosis diarias de mantenimiento de 0.75 a 6 mg. El segundo posee una semivida más breve (10 a 24 h), un efecto más rápido en el tiempo de protrombina y una acción más corta (dos días). La dosis de mantenimiento es de 1 a 8 mg al día.

DERIVADOS DE INDANDIONA. Está disponible en algunos países la anisindiona para uso en humanos; su cinética de acción es similar a la de la warfarina, pero no ofrece ventajas netas y puede tener una frecuencia mayor de efectos secundarios. La fenindiona se distribuye todavía en algunos países. Unas semanas después de comenzar la administración de este fármaco surgen algunas veces reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones letales.

RODENTICIDAS. La bromadolina, el brodifacoum, la difenadiona, la clorofacinona y la pindona son fármacos de larga acción (la prolongación del PT puede persistir semanas). Suscitan interés porque en ocasiones son causa de intoxicación accidental o intencional. En dicha situación, la reversión de la coagulopatía obliga a utilizar dosis muy grandes de vitamina K (p. ej., > 100 mg/día) durante semanas o meses.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

ETEXILATO DE DABIGATRÁN. El etexilato de dabigatrán es un profármaco que se transforma con rapidez en dabigatrán y bloquea de manera reversible el sitio activo de la trombina.

El fármaco tiene una biodisponibilidad cercana a 6% después de ingerido; el comienzo máximo de acción se alcanza en 2 h y su semivida plasmática es de 12 a 14 h. Si se administra en dosis fijas, el etexilato de dabigatrán precipita una reacción anticoagulante tan previsible que no se necesita la vigilancia seriada de la coagulación. El etexilato de dabigatrán ha recibido aprobación para evitar la apoplejía en personas con fibrilación auricular.

RIVAROXABÁN. El rivaroxabán es un inhibidor ingerible del factor Xa.

El fármaco tiene 80% de biodisponibilidad después de ingerido; en término de 3 h comienza su acción máxima y su semivida plasmática es de 7 a 11 h. Cerca de 33% del fármaco se excreta intacto en la orina y el resto se metaboliza en el hígado; los metabolitos inactivos se eliminan por la orina o las heces. El fármaco se administra en dosis fijas y no necesita medición seriada de la coagulación. En Estados Unidos se ha aprobado su uso para profilaxis de la tromboembolia venosa en individuos programados para operaciones de reemplazo de cadera o rodilla y para evitar apoplejía en sujetos con fibrilación auricular no valvular.

APIXABÁN. El apixabán es un inhibidor oral del factor Xa.

El apixabán está indicado para prevenir la apoplejía y la embolia en individuos con fibrilación no valvular. La dosis oral recomendada es de 5 mg, dos veces al día, y la mitad de esa dosis en personas ≥ 80 años de vida; en individuos ≤ 60 kg; o en aquéllos con creatinina sérica ≥ 1.5 mg/100 ml. El apixabán tiene una biodisponibilidad de 50% después de su ingestión; su comienzo máximo de acción fluctúa entre 3 y 4 h y posee una semivida aparente de 12 h por prolongación de la absorción en el tubo digestivo. El fármaco se metaboliza más bien por intervención de *CYP3A4* y constituye un sustrato de P-gp. En consecuencia, la administración conjunta con otros inhibidores/sustratos de estas enzimas (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) obliga a disminuir a la mitad la dosis y su frecuencia de empleo en el caso del apixabán.

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

La vía fibrinolítica se resume en la figura 30-3. La acción de los fibrinolíticos se conoce mejor, junto con el entendimiento de las características de sus componentes.

PLASMINÓGENO. El plasminógeno es una glucoproteína monocatenaria que se convierte en plasmina, una proteasa activa, por escisión proteolítica.

Los cinco dominios Kringle del plasminógeno median la unión de éste (o de la plasmina) a los residuos lisínicos en la terminación carboxilo en la fibrina, con degradación parcial, situación que intensifica la fibrinólisis. Dichos residuos de lisina pueden eliminarse por acción de una carboxipeptidasa plasmática llamada *inhibidor fibrinolítico activado por trombina* (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) y con ello se atenúa la fibrinólisis. Los dominios Kringle unidos a lisina del plasminógeno también inducen la formación de complejos de plasmina con antiplasmina α_2, que constituye el principal inhibidor fisiológico de la plasmina. Una forma degradada del plasminógeno denominada *lys*-plasminógeno se une a la fibrina con mayor afinidad en comparación con el plasminógeno intacto.

ANTIPLASMINA α_2. La antiplasmina α_2, una glucoproteína, forma un complejo estable con la plasmina y la inactiva.

Las concentraciones plasmáticas de antiplasmina α_2 (1 μM) bastan para inhibir, en promedio, la mitad de la plasmina potencial. Al surgir la activación masiva del plasminógeno se agota el inhibidor y la plasmina libre da origen a un "estado lítico sistémico" en el cual queda anulada la hemostasia. En dicho estado se degrada el fibrinógeno y los productos de este desdoblamiento impiden la polimerización de fibrina y con ello se agrava la hemorragia de heridas. La antiplasmina α_2 inactiva a la plasmina de manera casi instantánea, en la medida en que el primer dominio Kringle en ella no esté ocupado por fibrina u otros antagonistas como el *ácido aminocaproico* (véase la sección de "Inhibidores de la fibrinólisis").

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO HÍSTICO. El t-PA es una proteasa serínica y un deficiente activador del plasminógeno en ausencia de fibrina. El t-PA se une a la fibrina y activa al plasminógeno unido a esta última con una rapidez cientos de veces mayor que la que activa al plasminógeno en la circulación.

Las concentraciones fisiológicas de t-PA de 5 a 10 ng/ml, en virtud de su escasa actividad, excepto en presencia de fibrina, no inducen la producción generalizada de plasmina. No obstante, durante la venoclisis terapéutica con t-PA, cuando las concentraciones aumentan de 300 a 3 000 ng/ml, puede surgir un estado lítico sistémico. El metabolismo

por el hígado es el encargado principal de eliminar t-PA y su semivida es ~ 5 min. El t-PA es eficaz para la lisis de trombos durante el tratamiento de infarto agudo del miocardio o apoplejía isquémica aguda.

El t-PA (alteplasa) se obtiene por bioingeniería de DNA. El esquema recomendado ("acelerado") en la trombólisis coronaria es un bolo intravenoso de 15 mg seguido de 0.75 mg/kg de peso corporal en un lapso de 30 min (no debe exceder de 50 mg), y 0.5 mg/kg (hasta 35 mg de dosis acumulada), en la hora siguiente. Se cuenta con variantes de t-PA obtenidas por bioingeniería (reteplasa y tenecteplasa). Difieren del t-PA original porque sus semividas plasmáticas son más largas y ello permite la dosificación cómoda en bolo. Todos estos fármacos también son relativamente resistentes a su inhibición por PAI-1. A pesar de las ventajas aparentes, son semejantes a t-PA en eficacia y efectos tóxicos.

ESTREPTOCINASA. La estreptocinasa es una proteína de 47 000 Da producida por estreptococos hemolíticos β.

El compuesto no posee actividad enzimática intrínseca, pero forma un complejo estable no covalente en proporción de 1:1 con el plasminógeno; ello crea un cambio de conformación que expone el sitio activo en el plasminógeno y facilita la formación de plasmina. La estreptocinasa rara vez se utiliza en humanos para obtener fibrinólisis.

EFECTOS TÓXICOS HEMORRÁGICOS DE LOS TROMBOLÍTICOS. El principal efecto tóxico de todos los compuestos trombolíticos es la hemorragia, que es secundaria a dos factores:

1. La lisis de fibrina en los coágulos hemostáticos en sitios de lesión vascular.
2. El estado lítico sistémico consecutivo a la generación de plasmina sistémica que origina fibrinogenólisis y degradación de otros factores de coagulación (en particular los factores V y VIII).

Las contraindicaciones para usar fibrinolíticos se incluyen en el cuadro 30-3. Los pacientes con ellas no deben recibirlos.

Si se administra heparina junto con t-PA, en 2 a 4% de los pacientes ocurre hemorragia grave. El problema mayor es sin duda la hemorragia intracraneal. La apoplejía hemorrágica surge con todos los regímenes y es más común cuando se usa heparina. La eficacia de t-PA y estreptocinasa para tratar el infarto del miocardio es esencialmente idéntica. Los dos fármacos reducen la frecuencia de muerte y nuevo infarto, en promedio 30%, en regímenes que contienen ácido acetilsalicílico.

INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

ÁCIDO AMINOCAPROICO. El ácido aminocaproico es un análogo de lisina que compite por los sitios de unión lisínicos sobre el plasminógeno y la plasmita, y bloquea la interacción de esta última con la fibrina. En consecuencia, este ácido constituye un inhibidor potente de la fibrinólisis y puede revertir estados que se acompañan de fibrinólisis excesiva.

Cuadro 30-3

Contraindicaciones absolutas y relativas de la administración de fibrinolíticos.

Contraindicaciones absolutas

- Hemorragia intracraneal previa.
- Lesión vascular cerebral estructural identificada.
- Neoplasia intracraneal maligna identificada.
- Apoplejía isquémica en los tres meses anteriores.
- Sospecha de disección aórtica.
- Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (se excluye la menstruación).
- Traumatismo grave craneoencefálico cerrado o facial, en los últimos tres meses.

Contraindicaciones relativas

- Hipertensión no controlada (presión sistólica > 180 mmHg o diastólica > 110 mmHg).
- CPR traumática o prolongada o cirugía mayor en las últimas tres semanas.
- Hemorragia interna reciente (en las últimas dos a cuatro semanas).
- Punciones vasculares no compresibles.
- Para estreptocinasa: exposición previa (más de cinco días antes) o una reacción alérgica anterior a la estreptocinasa.
- Embarazo.
- Úlcera péptica activa.
- Uso actual de la warfarina e INR > 1.7.

CPR, reanimación cardiopulmonar; INR, razón internacional normalizada.

El principal problema con el empleo del ácido aminocaproico es que los trombos formados durante su utilización no experimentan lisis. Por ejemplo, en individuos con hematuria, la obstrucción ureteral por coágulos puede culminar en insuficiencia renal después del tratamiento a base de ácido aminocaproico. Éste también se ha utilizado para reducir la hemorragia después de operación de la próstata o extracciones dentales en hemofílicos. El ácido aminocaproico se absorbe con rapidez después de su administración oral y la mitad se excreta en forma original en la orina en término de 12 h. Para uso intravenoso se administra una dosis inicial de 4 a 5 g en un lapso de 1 h, seguido por una infusión de 1 a 1.25 g/h hasta controlar la hemorragia. En un lapso de 24 h no deben administrarse más de 30 g. De forma eventual, el fármaco causa miopatía y necrosis muscular.

ÁCIDO TRANEXÁMICO. El ácido tranexámico es un análogo lisínico que compite por los sitios de unión de lisina sobre el plasminógeno y la plasmina, y con ello bloquea su interacción con la fibrina.

El ácido tranexámico se emplea con las mismas indicaciones del ácido aminocaproico y se aplica por vía intravenosa u oral. Se elimina por la orina; es necesario reducir la dosis en sujetos con disfunción renal. El ácido tranexámico oral ha recibido aprobación para tratar la metrorragia abundante, por lo regular en dosis de 1 g cuatro veces al día durante cuatro días.

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Las plaquetas integran el coágulo hemostático inicial en sitios de lesión vascular. También participan en trombosis patológicas que culminan en infarto del miocardio, apoplejía y trombosis vasculares periféricas. En años recientes se han obtenido potentes inhibidores de la función plaquetaria, fármacos que actúan por mecanismos independientes (figura 30-7); por ello, en combinación, sus efectos son aditivos o incluso sinérgicos.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. En las plaquetas, el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A_2 (TxA_2), inductor lábil de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor potente. El ácido acetilsalicílico bloquea la producción de TxA_2 al acetilar un residuo serínico cerca del punto activo de la ciclooxigenasa plaquetaria 1 (COX-1, *cyclooxygenase-1*). Las plaquetas no sintetizan nuevas proteínas y por ello es permanente la acción del ácido acetilsalicílico con COX-1 plaquetaria, que dura la vida de la plaqueta (siete a 10 días). De ese modo, las dosis repetidas de ácido acetilsalicílico generan un efecto acumulativo en la función plaquetaria.

La inactivación completa de COX-1 plaquetaria se obtiene con una dosis diaria de 75 mg de ácido acetilsalicílico. Por esa razón, el fármaco logra su eficacia máxima como antitrombótico en dosis mucho menores que las necesarias para otras actividades. Innumerables investigaciones indican que el ácido acetilsalicílico, cuando se utiliza como antitrombótico, muestra eficacia máxima en dosis de 50 a 320 mg/día. Dosis mayores no incrementan la eficacia y pueden ser menos útiles por la inhibición de la producción de prostaciclina, situación que se puede evitar en gran medida con el uso de dosis menores de este fármaco. Las dosis mayores también intensifican los efectos secundarios, en particular la hemorragia. No se ha demostrado que otros NSAID que son inhibidores reversibles de COX-1 posean eficacia antitrombótica y en realidad interfieren incluso con los regímenes de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (capítulos 33 y 34).

DIPIRIDAMOL. El dipiridamol interfiere con la función plaquetaria al incrementar la concentración celular de AMP cíclico.

Tal efecto tiene la mediación de la inhibición de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, bloqueo de la captación de adenosina, o ambos factores, y con ello aumento del tiempo de permanencia de la adenosina en los receptores de adenosina A_2 en la superficie celular que se vinculan con la estimulación de la adenilato ciclasa plaquetaria. El dipiridamol es un vasodilatador que en combinación con la warfarina inhibe la embolización proveniente de prótesis valvulares cardiacas.

TICLOPIDINA. La ticlopidina es un profármaco tienopiridínico que inhibe al receptor $P2Y_{12}$.

Las plaquetas contienen dos receptores purinérgicos, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$; ambos son GPCR respecto de ADP. El receptor $P2Y_1$ plaquetario activado por ADP se acopla con la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} e induce un cambio de conformación y agregación. El receptor $P2Y_{12}$ se acopla con G_1 y, cuando es activado por ADP, inhibe a la adenilato ciclasa y como consecuencia surgen menores cantidades de AMP cíclico y con ello una menor inhibición de la activación plaquetaria dependiente de AMP cíclico. Dichos receptores deben recibir estimulación para que activen a las plaquetas.

La ticlopidina se convierte en el metabolito tiólico activo por acción de un CYP del hígado. Se absorbe con rapidez y es muy biodisponible. Inhibe de manera permanente al receptor $P2Y_{12}$ al formar un enlace de disulfuro entre el tiol en el fármaco y un residuo cisteínico libre en la región extracelular del receptor; en consecuencia, se prolonga el efecto a pesar de que el fármaco libre tenga una semivida breve. No se observa la inhibición máxima de la agregación

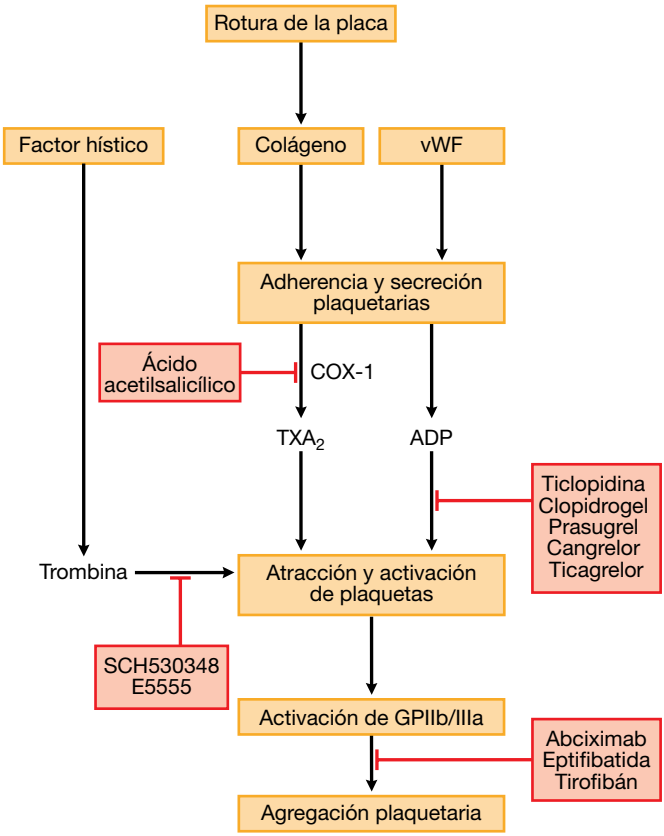


Figura 30-7 *Sitios de acción de los fármacos antiagregantes plaquetarios.* El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis del tromboxano A_2 (TxA_2) por la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La liberación de TxA_2 reducida atenúa la activación plaquetaria y la atracción en el sitio de lesión vascular. La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel bloquean de manera irreversible $P2Y_{12}$, un receptor clave de ADP en la superficie plaquetaria; el cangrelor y el ticagrelor son inhibidores reversibles de $P2Y_{12}$. El abciximab, la eptifibatida y el tirofibán inhiben la vía común final de la agregación plaquetaria al bloquear el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand (vWF), de tal manera que no se unen a la glucoproteína activada (GP) IIb/IIIa. SCH530348 y E5555 inhiben la activación plaquetaria mediada por trombina al "actuar" en el receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el principal receptor trombínico sobre las plaquetas.

plaquetaria antes de ocho a 11 días de haber comenzado el tratamiento. La dosis habitual es de 250 mg dos veces al día. Algunas veces se utilizan dosis iniciales de 500 mg para que el comienzo de acción sea más rápido. La inhibición de la agregación plaquetaria persiste varios días después de interrumpir el uso del fármaco.

Efectos secundarios. Los principales efectos secundarios más frecuentes son náusea, vómito y diarrea. El más grave es la neutropenia intensa (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/μl) que se observó en 2.4% de individuos con apoplejía que recibieron el fármaco durante investigaciones anteriores a la comercialización en humanos. La agranulocitosis letal con trombocitopenia apareció en el lapso de los primeros tres meses del uso del fármaco; en consecuencia, es necesario realizar recuentos hematológicos frecuentes en los primeros meses del tratamiento e interrumpirlo inmediatamente en caso de que disminuya el número de células hemáticas. También hay que cuantificar en forma seriada el número de plaquetas porque se ha notificado trombocitopenia. El consumo de ticlopidina se ha vinculado con casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico (TTP-HUS, *thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome*) y hay una mayor incidencia (1 caso por 1 600 a 4 800 pacientes) cuando se utilizó la ticlopidina después de colocación de endoprótesis en corazón, y cifras grandes de mortalidad entre las personas afectadas. Cuando se interrumpió el empleo del fármaco se experimentó remisión de TTP-HUS.

Usos terapéuticos. La ticlopidina se ha relacionado con discrasias sanguíneas letales y una cifra relativamente grande de TTP-HUS, razón por la cual se ha sustituido en gran medida por el clopidogrel.

CLOPIDOGREL. El clopidogrel guarda gran semejanza con la ticlopidina. También es un inhibidor irreversible de los receptores $P2Y_{12}$ plaquetarios, pero es más potente, su perfil de efectos tóxicos es más favorable que los de la ticlopidina y sólo de forma ocasional surgen trombocitopenia y leucopenia.

El clopidogrel es un profármaco cuya acción comienza lentamente. Su dosis regular es de 75 mg/día con una dosis inicial (o sin ella) de 300 o 600 mg. Es un fármaco un poco mejor que el ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de apoplejía y la combinación de los dos (clopidogrel y ácido acetilsalicílico) es mejor que la del ácido acetilsalicílico solo para evitar isquemia repetitiva en individuos con angina inestable. En Estados Unidos, las indicaciones aprobadas por la FDA para el uso del clopidogrel incluyen disminuir la cifra de apoplejía, infarto del miocardio y muerte en individuos con infarto del miocardio o apoplejía reciente, arteriopatía periférica establecida o síndrome coronario agudo.

PRASUGREL. El miembro más reciente de la clase de tienopiridínicos es el prasugrel, un profármaco que necesita activación metabólica. Su inicio de acción es más breve que el de la ticlopidina o clopidogrel, y con el prasugrel se obtiene una inhibición más intensa y previsible de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

El prasugrel se absorbe en forma rápida y completa desde el intestino. Prácticamente toda la cantidad absorbida se activa; en comparación, sólo 15% del clopidogrel absorbido experimenta activación metabólica. Los metabolitos activos de prasugrel y los demás tienopiridínicos se unen de forma irreversible al receptor $P2Y_{12}$, y por tal razón los fármacos tienen un efecto prolongado una vez que se interrumpe su uso, situación que puede ser problemática si el paciente necesita cirugía de urgencia.

El prasugrel se comparó con el clopidogrel en individuos con síndrome coronario agudo programados para intervención coronaria. La incidencia de muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio y apoplejía fue significativamente menor con el prasugrel respecto del clopidogrel, lo cual reflejó más bien una disminución de la incidencia de infarto no letal del miocardio. La incidencia de trombosis en la endoprótesis también fue menor con el prasugrel en comparación con el clopidogrel. Sin embargo, dichas ventajas se obtuvieron a expensas de cifras significativamente mayores de hemorragia grave y letal. Los pacientes con el antecedente de apoplejía o accidente isquémico transitorio están expuestos a un riesgo particularmente grande de hemorragia; por esa razón, el fármaco ha estado contraindicado en sujetos con antecedente de apoplejía. Se necesita cautela si se utiliza prasugrel en personas que pesan < 60 kg o en las que padecen disfunción renal. Después de una dosis inicial de 60 mg, se administra el fármaco una vez al día en una dosis de 10 mg. Los individuos > 75 años de vida o que pesan < 60 kg pueden evolucionar mejor con una dosis diaria de 5 mg de prasugrel.

INHIBIDORES DE GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA. La glucoproteína IIb/IIIa es una integrina de la superficie plaquetaria, que en la nomenclatura de las integrinas tiene la denominación $\alpha_{IIb}\beta_3$. Es una glucoproteína dimérica que experimenta transformación de su conformación cuando se activan las plaquetas para actuar como receptor del fibrinógeno y el factor de Von Willebrand, que fija plaquetas a las superficies extrañas entre sí y con ello media la agregación. En consecuencia, los inhibidores de este receptor son potentes antiagregantes plaquetarios que actúan por un mecanismo diferente del que subyace al ácido acetilsalicílico o los inhibidores plaquetarios tienopiridínicos. En la actualidad se han aprobado tres compuestos para su uso y sus características se incluyen en el cuadro 30-4.

Cuadro 30-4

Características de los antagonistas de GPIIb/IIIa.

CARACTERÍSTICA	ABCIXIMAB	EPTIFIBATIDA	TIROFIBÁN
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal murino humanizado	Heptapéptido que contiene KGD cíclico	RGD-mimético no peptídico
Especificidad por GPIIb/IIIa	No	Sí	Sí
Semivida plasmática	Breve (min)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
Semivida unida con plaquetas	Larga (días)	Breve (s)	Breve (s)
Eliminación por riñones	No	Sí	Sí

KGD, lisina, glicina, aspartato; RGD, arginina, glicina, aspartato.

ABCIXIMAB. El abciximab es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$; también se une al receptor de vitronectina en plaquetas, células endoteliales vasculares y células de músculo liso.

El anticuerpo se administra a pacientes sometidos a angioplastia percutánea por trombosis coronaria y, cuando se usa junto con ácido acetilsalicílico y heparina, impide la repetición de la estenosis, el infarto repetitivo del miocardio y la muerte. La semivida del anticuerpo libre (no unido) se acerca a 30 min, pero el resto está unido al receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ que inhibe la agregación plaquetaria, tal y como se cuantifica *in vitro* durante 18 a 24 h después de la venoclisis. Se administra en un bolo de 0.25 mg/kg, seguido de 0.125 μg/kg de peso/min durante 12 h o más.

Efectos secundarios. El principal efecto secundario del abciximab es la hemorragia y las contraindicaciones del empleo de este producto son similares a las señaladas para los fibrinolíticos incluidos en el cuadro 30-3. La frecuencia de hemorragia intensa en investigaciones en humanos varía de 1 a 10%, según sea la intensidad de la anticoagulación con heparina. En 2% de los pacientes surge trombocitopenia con un recuento plaquetario < 50 000 células/ml y posiblemente provenga de la aparición de neoepitopos inducida por el anticuerpo ligado. La acción dura largo tiempo y por ello, en caso de sufrir una hemorragia copiosa o la necesidad de una cirugía sobre bases de emergencia, las transfusiones plaquetarias pueden corregir el defecto de agregación porque disminuyen con rapidez las concentraciones del anticuerpo libre después del término de la administración del producto. El suministro repetido del anticuerpo se realizó en un número pequeño de pacientes sin signos de posible disminución de la eficacia y aparición de reacciones alérgicas. El costo del anticuerpo es el factor que limita su empleo.

EPTIFIBATIDA. La eptifibatida es un inhibidor peptídico cíclico del sitio de unión con fibrinógeno en $\alpha_{IIb}\beta_3$. Se la administra por vía intravenosa y bloquea la agregación plaquetaria.

La eptifibatida se administra en bolo a razón de 180 μg/kg, seguida por una dosis de 2 μg/kg/min incluso durante 96 h. Se utiliza para tratar el síndrome coronario agudo e intervenciones angioplásticas en coronarias (con su uso han disminuido cerca de 20% las cifras de infarto del miocardio y muerte). El beneficio con el fármaco es un poco menor que el obtenido con abciximab, tal vez porque la eptifibatida es específica para $\alpha_{IIb}\beta_3$ y no reacciona con el receptor de vitronectina. En término de 6 a 12 h tras la interrupción de la infusión se restaura la agregación plaquetaria. Por lo regular, la eptifibatida se administra junto con ácido acetilsalicílico y heparina.

Efectos secundarios. El principal efecto secundario es la hemorragia, al igual que ocurre con el abciximab. En algunos estudios, la frecuencia de hemorragia profusa se acercó a 10% en comparación con 9%, aproximadamente, en el grupo placebo, que incluyó heparina. La trombocitopenia se presentó incluso en 0.5 a 1% de los pacientes.

TIROFIBÁN. Es un inhibidor de $\alpha_{IIb}\beta_3$ de molécula pequeña y no peptídico que al parecer tiene un mecanismo de acción similar al de la eptifibatida.

El tirofibán posee una acción breve y es eficaz en el infarto del miocardio que no incluye alteraciones de la onda Q y la angina inestable. Las disminuciones de la cifra de muertes e infarto del miocardio se acerca a 20% en comparación con el placebo. Los efectos adversos también fueron similares a los de la eptifibatida. El compuesto muestra especificidad por $\alpha_{IIb}\beta_3$ y no reacciona con el receptor de vitronectina. Los metaanálisis de investigaciones que utilizaron inhibidores de $\alpha_{IIb}\beta_3$ señalan que es escasa su utilidad en el tratamiento antiplaquetario después de infarto agudo del miocardio. El tirofibán se administra por vía intravenosa con un ritmo inicial de 0.4 μg/kg/min durante 30 min, para continuar con una dosis de 0.1 μg/kg/min durante 12 a 24 h después de angioplastia o aterectomía. Se utiliza junto con la heparina.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS RECIENTES

TICAGRELOR. El ticagrelor es un inhibidor reversible de $P2Y_{12}$ activo después de su administración oral. El fármaco se prescribe dos veces al día y, en comparación con el clopidogrel, su comienzo y desaparición de acción son más rápidos, pero también produce una inhibición más intensa y previsible de la agregación plaquetaria inducida por ADP. En Estados Unidos, la FDA aprobó el uso del ticagrelor para evitar crisis trombóticas. Se incluye entre los nuevos antiagregantes plaquetarios que han generado menor frecuencia de muerte de origen cardiovascular, en comparación con el clopidogrel, en sujetos con síndromes coronarios agudos.

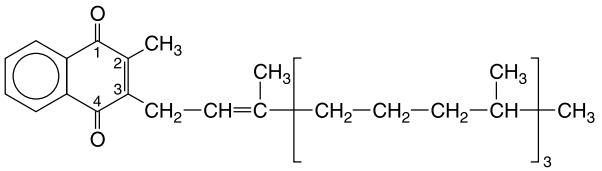
Otros fármacos recientes en fases avanzadas de desarrollo incluyen cangrelor, antagonista reversible de $P2Y_{12}$, y SCH530348 y E5555, inhibidores del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el principal receptor trombínico en plaquetas, y que son eficaces después de ingeridos.

FUNCIÓN DE LA VITAMINA K

Las plantas verdes son la fuente nutricional de vitamina K de seres humanos, en quienes ésta es un cofactor esencial para la γ-carboxilación de múltiples residuos glutamáticos de varios factores de coagulación

y proteínas anticoagulantes. La formación de los residuos Gla que dependen de vitamina K permite las interacciones apropiadas de los factores de coagulación, el Ca^{2+} y los fosfolípidos de membrana y proteínas moduladoras (figuras 30-1 a 30-3). Los antagonistas de vitamina K (derivados cumarínicos) bloquean la síntesis de Gla (γ-carboxiglutamato) y con ello inhiben la coagulación; el exceso de vitamina K_1 anula los efectos anteriores.

La actividad de vitamina K acompaña al menos a dos sustancias naturales llamadas vitaminas K_1 y K_2. La primera o *fitonadiona* (en referencia a *filoquinona*) es 2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona; se encuentra en plantas y es la única vitamina K natural disponible para uso terapéutico. En realidad, la vitamina K_2 es una serie de compuestos (*menaquinonas*) en la que se ha sustituido una cadena lateral fitilo de la fitonadiona por otra cadena lateral integrada por 2 a 13 prenilo. En las bacterias grampositivas se realiza una síntesis considerable de menaquinonas; en consecuencia, la flora intestinal sintetiza grandes cantidades de la vitamina K contenida en heces de seres humanos y animales. La menadiona tiene casi la misma actividad, sobre bases equimolares, que la fitonadiona.



FITONADIONA (vitamina K_1, filoquinona)

FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS. La fitonadiona y las menaquinonas inducen la biosíntesis de:

- Las formas Gla de los factores II (protrombina), VII, IX y X.
- Proteínas C y S anticoagulantes; proteína Z (cofactor para el inhibidor de Xa).
- Osteocalcina, proteína Gla de huesos.
- La proteína Gla de matriz.
- La proteína 6 específica de la detención del crecimiento (Gas6).
- Cuatro segmentos de cruzamiento único transmembrana de función desconocida.

La figura 30-6 resume el acoplamiento del ciclo de vitamina K con la carboxilación del glutamato. La γ-glutamilcarboxilasa y la epóxido reductasa son proteínas de la membrana integral, del retículo endoplásmico, y actúan como un complejo multicomponente. En relación con las proteínas que influyen en la coagulación de la sangre, estas reacciones suceden en el hígado, pero la γ-carboxilación del glutamato también se produce en los pulmones, los huesos y otros tipos celulares. Dos mutaciones naturales en la γ-glutamil carboxilasa culminan en trastornos hemorrágicos.

REQUERIMIENTOS HUMANOS. En sujetos con hipovitaminosis K por dieta de inanición y antibioticoterapia durante tres a cuatro semanas, las cantidades mínimas diarias son de 0.03 μg/kg de peso corporal y posiblemente tan altas como 1 μg/kg, el ingreso promedio recomendado para adultos (70 μg/día).

SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA. La principal manifestación clínica de la hipovitaminosis K es una mayor tendencia a las hemorragias. Son frecuentes trastornos como equimosis, epistaxis, hematuria, hemorragia del tubo digestivo y la posoperatoria; es posible también la hemorragia intracraneal. La hemoptisis es infrecuente. El descubrimiento de una proteína ósea dependiente de la vitamina K sugiere que las alteraciones fetales de huesos relacionadas con la administración de anticoagulantes ingeridos en el primer trimestre del embarazo ("síndrome fetal por warfarina") pueden deberse a una deficiencia de la vitamina. La vitamina K interviene en la conservación del esqueleto del adulto y la prevención de osteoporosis. Las concentraciones pequeñas de la vitamina se acompañan de déficit de la densidad de minerales óseos y fracturas. Los complementos de vitamina K incrementan el estado de carboxilación de la osteocalcina y también mejoran la densidad de minerales en hueso, pero no es segura la relación de los dos efectos. La densidad de minerales óseos en adultos no cambia con el uso terapéutico de antagonistas de vitamina K, pero puede modificar la osteogénesis (hueso nuevo).

TOXICIDAD. La fitonadiona y las menaquinonas no son tóxicas. La menadiona y sus derivados (forma sintética de la vitamina K) se han referido en la génesis de la anemia hemolítica y el querníctero neonatal y no deben utilizarse como una forma terapéutica de la vitamina K.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El mecanismo de absorción intestinal de compuestos con actividad de vitamina K varía con su solubilidad. En presencia de sales biliares, la fitonadiona y las menaquinonas se absorben adecuadamente a partir del intestino, la primera por un proceso saturable que depende de energía

en las zonas proximales del intestino delgado y las segundas por difusión en los segmentos distales del intestino delgado y el colon. Después de su absorción, la fitonadiona se incorpora en quilomicrones en estrecha relación con triglicéridos y lipoproteínas. Las concentraciones de fitonadiona extraordinariamente pequeños en neonatos pueden depender en parte de las concentraciones muy pequeñas de lipoproteínas plasmáticas al nacer el producto, y algunas veces da lugar a un cálculo deficiente de las reservas hísticas de vitamina K. Después de la absorción se concentran en el hígado la fitonadiona y las menaquinonas, pero la concentración de fitonadiona disminuye con rapidez. Las menaquinonas producidas por los segmentos finales del colon poseen una actividad biológica menor debido a su cadena lateral larga. Se acumula muy poca vitamina K en otros tejidos. Sólo hay almacenamientos menores de vitamina K en el cuerpo: en circunstancias en que la ausencia de bilis interfiere con la absorción de la vitamina K, surge lentamente hipoprotrombinemia en plazo de semanas.

USOS TERAPÉUTICOS. La vitamina K se utiliza de forma terapéutica para corregir la tendencia hemorrágica o el sangrado secundaria a hipovitaminosis. Esta última también es consecuencia de la ingestión, absorción o utilización inadecuadas de la vitamina, o efecto de la acción de un antagonista de vitamina K.

La fitonadiona se distribuye en la forma de comprimidos y dispersión con polisorbato y propilenglicol amortiguados o con derivados polioxietilados de ácidos grasos y dextrosa. El propilenglicol se administra sólo por vía intramuscular. Los derivados polioxietilados de ácidos grasos y dextrosa se pueden administrar por cualquier vía; sin embargo, se prefieren la vía oral o la inyección subcutánea porque después de la administración intravenosa se han precipitado reacciones intensas similares a la anafilaxia.

Consumo inadecuado. Después de la lactancia es muy rara la hipoprotrombinemia causada por deficiencia de vitamina K de los alimentos. Tal sustancia está presente en muchos alimentos y la sintetizan bacterias intestinales. En ocasiones, el empleo de antibióticos de amplio espectro genera por sí mismo hipoprotrombinemia que reacciona fácilmente a dosis pequeñas de vitamina K y al restablecimiento de la flora intestinal normal. La hipoprotrombinemia aparece en individuos que reciben alimentación intravenosa por largos lapsos. Se recomienda administrar 1 mg de fitonadiona por semana (equivalente a cerca de 150 μg/día) a pacientes que reciben nutrición parenteral total.

HIPOPROTROMBINEMIA NEONATAL

Los recién nacidos sanos muestran disminuciones de la concentración plasmática de factores de coagulación dependientes de vitamina K días después de su nacimiento, que es el periodo necesario para obtener una ingestión apropiada de la vitamina por la alimentación y establecer la flora intestinal normal. La cuantificación de la protrombina distinta de la γ-carboxilada sugiere que en 3% de los productos vivos hay hipovitaminosis K.

La enfermedad hemorrágica del recién nacido se ha vinculado con el consumo de leche materna, dado que ésta posee concentraciones pequeñas de vitamina K. Además, la flora intestinal de los recién nacidos que reciben leche materna tal vez no tenga los microorganismos que sintetizan la vitamina. Las fórmulas comerciales están complementadas con vitamina K. En el recién nacido con enfermedad hemorrágica, la administración de vitamina K incrementa la concentración de estos factores de coagulación hasta llegar a una cifra normal para el neonato y controla la tendencia hemorrágica en un lapso aproximado de 6 h. En Estados Unidos es una exigencia legal la aplicación sistemática de 1 mg de fitonadiona por vía intramuscular al nacimiento. Dicha dosis se puede aumentar o repetir si la madre también recibió un anticoagulante o un anticonvulsivo o si el recién nacido sufre al final tendencias hemorrágicas. De manera alternativa, algunos clínicos tratan a las madres que reciben anticonvulsivos con vitamina K oral antes del parto (20 mg/día durante dos semanas).

Absorción inadecuada. En ausencia de bilis, es escasa la absorción de vitamina K. En consecuencia, la hipoprotrombinemia puede acompañar a la obstrucción de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o a una alteración grave en la absorción intestinal de grasa de otras causas.

OBSTRUCCIÓN O FÍSTULA DE VÍAS BILIARES

La pérdida de sangre que acompaña a la ictericia obstructiva o fístula biliar reacciona en poco tiempo a la administración de vitamina K. La fitonadiona oral o con sales biliares es eficaz e inocua y debe utilizarse en la atención del individuo ictérico en el preoperatorio y el posoperatorio. Si no hay enfermedad hepatocelular notable, la actividad protrombínica de la sangre se normaliza con rapidez. Si es imposible la ingestión, es preciso recurrir a un preparado parenteral. La dosis habitual es de 10 mg de vitamina K/día.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

Entre los trastornos que causan malabsorción (absorción inadecuada) de vitamina K en vías intestinales figuran fibrosis quística, esprue, enfermedad de Crohn y enterocolitis, colitis ulcerosa, disentería y ablación de un segmento extenso de intestino. Los fármacos que reducen en grado extraordinario la población bacteriana del intestino se prescriben a menudo en el caso de muchos de los trastornos mencionados, situación que puede reducir aún más la disponibilidad de la vitamina. Para la corrección inmediata de la deficiencia es preciso recurrir al tratamiento parenteral.

Utilización inadecuada. La enfermedad hepatocelular puede acompañarse de hipoprotrombinemia o antecederla. El daño hepatocelular también puede ser consecuencia de la obstrucción prolongada de vías biliares. Si la secreción

inadecuada de sales biliares contribuye al síndrome, se puede obtener algún beneficio de la administración parenteral diaria de 10 mg de fitonadiona. De manera paradójica, la administración de grandes dosis de vitamina K o sus análogos para corregir la hipoprotrombinemia que surge en casos de hepatitis o cirrosis grave puede en realidad disminuir todavía más la concentración de la protrombinemia.

Hipoprotrombinemia inducida por fármacos y tóxicos. Los anticoagulantes como la warfarina y sus congéneres actúan como antagonistas competitivos de la vitamina K e interfieren con la biosíntesis de factores de coagulación que contienen Gla en el hígado. Ya se describió el tratamiento de la hemorragia causada por anticoagulantes ingeribles. La vitamina K puede ser útil para controlar la hemorragia e hipoprotrombinemia que aparecen después de la mordedura de crotálidos tropicales americanos u otras especies cuyo veneno destruye o inactiva a la protrombina.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 31

Farmacoterapia en hipercolesterolemia y dislipidemia

La hiperlipidemia es una causa importante de ateroesclerosis y cuadros inducidos por ella como la cardiopatía coronaria (CHD; *coronary heart disease*), la enfermedad cerebrovascular isquémica y la enfermedad vascular periférica. Las entidades patológicas mencionadas ocasionan morbilidad o mortalidad en la mayor parte de los adultos en etapa media de la vida, o en ancianos. Las dislipidemias, que incluyen la hiperlipidemia (hipercolesterolemia) y la disminución de las concentraciones del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C; *high-density-lipoprotein cholesterol*), son causas mayores de incremento del riesgo aterógeno; los trastornos genéticos y algunos modos de vida contribuyen a las dislipidemias que afectan a habitantes de países de todo el mundo.

Las clases de medicamentos que modifican la colesterolemia incluyen:

- Estatínicos, que son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.
- Resinas que se unen a ácidos biliares.
- Ácido nicotínico (*niacina*).
- Derivados del ácido fíbrico.
- *Ezetimibe*, inhibidor de la absorción de colesterol.

Los medicamentos mencionados brindan beneficios a pacientes que muestran toda la gama de niveles de colesterol, principalmente al aminorar las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C; *low-density-liproterin cholesterol*). Los regímenes medicamentosos que disminuyen moderadamente la concentración de LDL-C (30 a 40%) aminoran la frecuencia de problemas mortales y no mortales de CHD y enfermedad cerebrovascular, incluso 30 a 40%. En sujetos con HDL-C bajos y niveles promedio de LDL-C, con la farmacoterapia adecuada aminoran 20 a 35% los fenómenos terminales de CHD. Se sabe que 66% de estadounidenses con CHD tienen niveles de HDL-C bajos (< 40 mg/100 ml en varones; < 50 mg/100 ml en mujeres); por tal razón, es necesario tratar la dislipidemia en pacientes con HDL-C bajo incluso si sus niveles de LDL están en límites normales.

La hipertrigliceridemia intensa (es decir, niveles de triglicéridos > 1 000 mg/100 ml) obliga a emprender medidas para evitar la pancreatitis. Generan preocupación los niveles moderadamente altos de triglicéridos (150 a 400 mg/100 ml) porque se observan como parte del síndrome metabólico, que incluye resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión, niveles bajos de HDL-C, un estado procoagulante y un riesgo extraordinariamente alto de enfermedad vascular cerebral (CVD; *cerebrovascular disease*). La dislipidemia aterógena en personas con síndrome metabólico también se caracteriza por LDL con depleción de lípidos (conocida a veces como *"lipoproteínas densas y pequeñas de baja densidad"*; *low-density lipoproteins*). El síndrome metabólico afecta cerca de 25% de adultos y es común en personas con CVD; en consecuencia, la identificación de hipertrigliceridemia moderada en una persona, incluso si el nivel de colesterol total es normal, debe ser el punto de partida para la valoración que permita identificar a sujetos insulinorresistentes con dicho cuadro patológico.

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las lipoproteínas son conjuntos macromoleculares que contienen lípidos y proteínas. Los constituyentes lípidos incluyen colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Los componentes proteínicos conocidos como *apolipoproteínas* o *apoproteínas* aportan estabilidad estructural a las lipoproteínas y pueden actuar como ligandos en las interacciones de lipoproteína-receptor, o como cofactores en procesos enzimáticos que regulan el metabolismo de lipoproteínas. En el cuadro 31-1 se hace un resumen de las principales clases de lipoproteínas y sus propiedades. Las apoproteínas tienen participación perfectamente definida en el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas (cuadro 31-2).

En todas las lipoproteínas esféricas, la mayor parte de los lípidos hidroinsolubles (ésteres de colesterilo y triglicéridos) son componentes centrales, y los componentes más polares hidrosolubles (apoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado) están situados en la superficie. Salvo en lo que se refiere a apo(a), las regiones de unión a lípidos de todas las apoproteínas contienen hélices anfipáticas que interactúan con los lípidos hidrófilos polares (como los fosfolípidos de superficie) y con el entorno plasmático acuoso en el cual circulan las lipoproteínas. Las diferencias en las regiones que no se unen a lípidos son las que rigen las especificidades funcionales de las apolipoproteínas.

Cuadro 31-1

Características de las lipoproteínas plasmáticas.

CLASE DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDAD (g/ml)	PRINCIPAL CONSTITUYENTE LÍPIDO	TG:CHOL	APOPROTEÍNAS SIGNIFICATIVAS	SITIO DE SÍNTESIS	VÍA CATABÓLICA
Quilomicrones y restos	<< 1.006	Triglicéridos y colesterol de alimentos	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestinos	Hidrólisis de triglicéridos por acción de LPL, captación de restos mediada por apoE en el hígado.
VLDL	< 1.006	"Endógeno" o triglicéridos hepáticos	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Hígado	Hidrólisis de triglicéridos por LPL.
IDL	1.006 a 1.019	Ésteres de colesterilo y triglicéridos "endógenos"	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Producto de la catabolia de VLDL	La mitad es transformado en LDL, mediado por HL; la mitad es una captación mediada por apoE en el hígado.
LDL	1.019 a 1.063	Ésteres de colesterilo	NS	B-100	Producto de la catabolia de VLDL	Captación mediada por apoB-100, por parte del receptor de LDL (cerca de 75% en el hígado).
HDL	1.063 a 1.21	Fosfolípidos, ésteres de colesterilo	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, hígado, plasma	Complejo: transferencia del éster de colesterilo a VLDL y LDL; captación del colesterol de HDL por los hepatocitos.
Lp(a)	1.05 a 1.09	Ésteres de colesterilo	NS	B-100, apo(a)	Hígado	Se desconoce.

Abreviaturas: Apo, apolipoproteína; CHOL, colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína (a); LDL, lipoproteínas de baja densidad; NS, no significativo (el triglicérido está compuesto < 5% de LDL y HDL); TG, triglicérido; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; HL, lipasa hepática; LPL, lipoproteína-lipasa.

Cuadro 31-2

Apolipoproteínas.

APOLIPOPROTEÍNAS (peso molecular en kDa)	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (mg/100 ml)	SITIOS DE SÍNTESIS	FUNCIONES
ApoA-I (29, aproximadamente)	130	Hígado, intestinos	Función estructural en HDL; cofactor de LCAT; ligando del receptor ABCA1; transporte inverso del colesterol.
ApoA-II (17, aproximadamente)	40	Hígado	Forma complejos -*S*-*S* con apoE-2 y E-3, que inhibe la unión de E-2 y E-3 a receptores lipoproteínicos.
ApoA-V (40, aproximadamente)	< 1	Hígado	Modula la incorporación de triglicéridos en VLDL hepático; activa LPL.
ApoB-100 (513, aproximadamente)	85	Hígado	Proteína estructural de VLDL, IDL, LDL; ligando del receptor de VLDL.
Apo-48 (241, aproximadamente)	Fluctúa con arreglo a la ingesta de grasa con alimentos	Intestinos	Proteína estructural de quilomicrones.
ApoC-I(6.6, aproximadamente)	6	Hígado	Activador de LCAT; modula la unión de restos al receptor.
ApoC-II (8.9)	3	Hígado	Cofactor de la lipoproteína-lipasa.
ApoC-III (8.8)	12	Hígado	Modula la unión del receptor con los restos.
ApoE (34)	5	Hígado, encéfalo, piel, gónadas, bazo	Ligando del receptor de LDL y receptores que se unen a restos; transporte inverso de colesterol (HDL con apoE).
Apo(a) (Variable)	Variable (bajo control genético)	Hígado	Modulador de fibrinólisis.

Abreviaturas: Apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad: LPL, lipoproteína-lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

La figura 31-1 resume las vías que participan en la captación y el transporte de grasas y colesterol de alimentos, vías que comprenden las estructuras de lipoproteínas que describiremos adelante.

QUILOMICRONES. Los quilomicrones son sintetizados a partir de ácidos grasos de triglicéridos y colesterol de alimentos, y absorbidos por células epiteliales del intestino delgado. Dichos quilomicrones son las lipoproteínas plasmáticas de densidad mayor y menor. En personas normolipidémicas están presentes los quilomicrones en el plasma tres a seis horas después de ingerir alimentos grasos. La absorción de colesterol en intestinos es mediada por una proteína 1 similar a C1 de Niemann-Pick (NPC1L1; *Niemann-Pick C1-Like 1 protein*) que al parecer es la molécula en que actúa *ezetimibe*, un inhibidor de la absorción de colesterol.

Los triglicéridos, después de ser sintetizados en el retículo endoplásmico son transferidos por la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP; *microsomal triglyceride transfer protein*) hasta el sitio en que contará con apoB-48 recién sintetizada para formar quilomicrones. ApoB-48, sintetizada solamente por células del epitelio intestinal es propia de quilomicrones y actúa más bien como componente estructural de ellos. El colesterol de alimentos es esterificado por la isoenzima de tipo 2 de la acil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT-2; *acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferasa*), que está presente en el intestino y el hígado, en donde es esterificado el colesterol celular libre antes de que se ensamblen las lipoproteínas con abundantes triglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; *very-low-density lipoproteins*).

Después de incorporarse a la circulación a través del conducto torácico, los quilomicrones son metabolizados inicialmente en la superficie luminal capilar de tejidos que sintetizan lipasa de lipoproteína (LPL; *lipoprotein lipase*) (figura 31-1) que incluye el tejido adiposo, el músculo estriado y el miocardio, y el tejido mamario de mujeres que amaman-

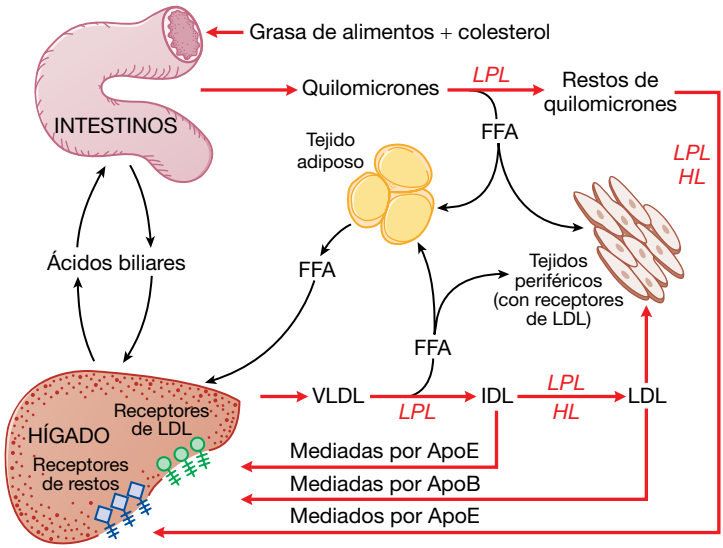


Figura 31-1 *Vías principales que participan en el metabolismo de quilomicrones sintetizados por los intestinos y VLDL sintetizado por el hígado.* Los quilomicrones son transformados en restos de quilomicrones por hidrólisis de sus triglicéridos por acción de LPL. Los restos de quilomicrones son eliminados rápidamente del plasma, y captados por el hígado. Los "receptores de restos" comprenden la proteína del receptor de LDL (LRP), los receptores de LDL y posiblemente otros más. Los ácidos grasos libres (FFA) liberados por LPL son utilizados por el tejido muscular como fuente de energía o captados y almacenados por el tejido adiposo. Abreviaturas: HL, lipasa hepática; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína-lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

tan. Los ácidos grasos libres resultantes son captados y utilizados por tejidos vecinos. La interacción de quilomicrones y LPL obliga a contar con apoC-II como cofactor.

QUILOMICRONES REMANENTES. Después de la eliminación de gran parte de los triglicéridos de alimentos, mediada por LPL, los *restos de quilomicrones*, con todo el colesterol de la dieta, se desprende de la superficie de los capilares y en término de minutos, el hígado los retira de la circulación (figura 31-1). En primer lugar, los restos son secuestrados por la interacción de apoE con los proteoglucanos de sulfato de heparano en la superficie de los hepatocitos y son modificados por la lipasa hepática (HL; *hepatic lipase*), lo cual disminuye más el contenido del triglicérido residual. En siguiente término la apoA media la captación del resto al interactuar con el receptor de LDL hepático, con la proteína del receptor de LDL (LRP; *LDL receptor-related protein*).

Durante la hidrólisis inicial de los triglicéridos de los quilomicrones por parte de LPL, se desprenden apoA-I y fosfolípidos de la superficie de los quilomicrones y permanecen en el plasma; ello constituye un mecanismo por el cual se genera HDL precursor o recién formado. Los restos de quilomicrones no son precursores de LDL, pero el colesterol de alimentos que llega al hígado llevado con los restos incrementa los niveles plasmáticos de LDL al disminuir la catabolia de LDL mediada por su receptor (LDL), por parte del hígado.

LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD. Las lipoproteínas con estas características (VLDL; *very-low-density lipoproteins*) son producidas en el hígado cuando la síntesis de triglicéridos es estimulada por un mayor flujo de ácidos grasos libres o cuando aumenta la síntesis de novo de ácidos grasos por parte de tal glándula.

ApoB-100, apoE y apoC-I, C-II y C-III son sintetizados en forma inespecífica por el hígado e incorporados en VLDL (cuadro 31-2). Los triglicéridos son sintetizados en el retículo endoplásmico y junto con otros constituyentes lípidos son transferidos por acción de MTP al sitio en el retículo endoplásmico en que contarán con apoB-100 recién sintetizada, para formar VLDL precursora o de nueva factura. En las partículas precursoras se incorporan cantidades pequeñas de apoE y las apoproteínas C dentro del hígado antes der ser secretadas, pero gran parte de tales apoproteínas se "adquieren" de HDL plasmática, después de que el hígado secreta VLDL. Las mutaciones de MTP que culminan en la incapacidad de que sean

transferidos los triglicéridos a apoB-100 en el hígado o apoB-48 en los intestinos, impiden la producción de VLDL y quilomicrones y ocasionan el trastorno genético llamado *abetalipoproteinemia*.

VLDL plasmática es catabolizada por LPL en los lechos capilares en un fenómeno similar al del procesamiento lipolítico de los quilomicrones (figura 31-1). Cuando es casi completa la hidrólisis de triglicéridos, los restos de VLDL, que suelen ser calificados de *IDL*, son liberados del endotelio capilar y se reincorporan a la circulación. ApoB-100 que contiene VLDL pequeña e IDL, cuya semivida es < 30 min, tienen dos biodestinaciones potenciales. Se sabe que 40 a 60% son eliminadas del plasma por acción del hígado, gracias a la interacción mediada por apoB-100 y apoE con los receptores de LDL y LRP. LPL y HL transforman el resto de IDL en LDL al extraer triglicéridos adicionales. Las apoproteínas C, apoE y apA-B se redistribuyen en HDL.

ApoE interviene importantemente en el metabolismo de las lipoproteínas con abundantes triglicéridos (quilomicrones, restos de quilomicrones, VLDL e IDL). Aproximadamente la mitad de apoE en el plasma de sujetos en ayunas, proviene de lipoproteínas con abundantes triglicéridos, y la otra mitad es constituyente de HDL.

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD. Prácticamente todas las partículas de LDL en la circulación provienen de VLDL. Las partículas comentadas tienen una semivida de 1.5 a 2 días. En personas sin hipertrigliceridemia, 66% del colesterol plasmático está en LDL. La eliminación de LDL plasmática es mediada predominantemente por los receptores de LDL (ApoB-100 une LDL con su receptor); un pequeño componente es mediado por mecanismos de eliminación fuera de receptores.

La causa más común de hipercolesterolemia dominante autosómica incluye mutaciones del gen del receptor de LDL. La deficiencia o la ausencia de receptores de LDL hacen que surjan niveles grandes de LDL plasmática y con ello hipercolesterolemia familiar. LDL se torna aterógena cuando es modificada por la oxidación, etapa necesaria para que los receptores "eliminadores" en los macrófagos capten LDL; dicho proceso hace que se formen en las lesiones arteriales "células de espuma". En dicho proceso participan como mínimo dos receptores "eliminadores" (SR; *scavenger receptors*) (SR-AI/II y CD36). Al parecer SR-AI/II es expresado más en los comienzos de la aterogénesis, y la expresión de CD36 es mayor conforme se forman células de espuma durante la evolución de la lesión. El hígado expresa una gran cantidad de receptores de LDL y elimina cerca de 65% de todas las LDL del plasma. Como consecuencia, la forma más eficaz de modular los niveles plasmáticos de LDL-C es la manipulación de la expresión génica del receptor de LDL del hígado. La tiroxina y el estrógeno intensifican la expresión del gen del receptor de LDL, lo cual explica sus efectos de disminución de LDL-C. *La modificación más eficaz en la alimentación (disminución del consumo de grasas saturadas y colesterol) y el tratamiento farmacológico (estatínicos) de la hipercolesterolemia intensifican, ambos la expresión del receptor de LDL del hígado.*

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL; *high density proteins*) tienen función protectora, pues disminuyen el riesgo de CHD; por consiguiente conviene que sus niveles sean altos. Dicho efecto protector puede ser consecuencia de la participación del HDL en el transporte inverso del colesterol, proceso por el cual es adquirido el exceso de colesterol de la célula y transferido al hígado para su excreción. Los efectos de HDL también incluyen supuestas actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antiagregantes plaquetarias, anticoagulantes y profibrinolíticas. ApoA-I es la principal apoproteína de HDL y su concentración en plasma constituye el más potente elemento pronóstico inverso del riesgo de CHD, que el nivel de HDL-C. Se necesita la síntesis de ApoA-I para la producción normal de HDL.

Las mutaciones en el gen de apoA-I que origina la deficiencia de HDL suelen ocasionar aterogénesis acelerada. Además, es posible diferenciar dos subclases grandes de partículas de HDL maduras en el plasma, por medio de su contenido de las apoproteínas mayores de HDL, que son apoA-I y apoA-II. Los datos epidemiológicos en humanos sugieren que apoA-II puede ser ateroprotectora.

El transportador de membrana ABCA1 facilita la transferencia de colesterol libre desde las células a HDL. Después de que HDL pre-β1 adquiere el colesterol libre, es esterificado por la lecitina: colesterol acil-transferasa. El colesterol recién esterificado y no polar penetra en el centro de la partícula que asume una forma progresivamente esférica, de mayor tamaño y menos densa, con la continua adquisición y esterificación del colesterol. Conforme aumenta el contenido del éster de colesterilo de la partícula (recibe el nombre de HDL_2) comienza el intercambio de triglicéridos derivados de cualesquiera de las lipoproteínas que los contienen, por los ésteres de colesterilo de dichas partículas (quilomicrones, VLDL, restos de lipoproteínas y LDL). El intercambio mencionado, mediado por la proteína de transporte de ésteres de colesterilo (CETP; *cholesteryl ester transfer protein*) explica la extracción de 66% del colesterol, vinculada con HDL en humanos. Más adelante el colesterol transferido es metabolizado como parte de la lipoproteína dentro de la cual se quedó.

Los tratamientos orientados a CETP y los transportadores de ABC han generado resultados equívocos en humanos. Los inhibidores de CETP aminoran eficazmente LDL, pero, como aspecto paradójico, también aumentan la frecuencia de trastornos cardiovasculares adversos (angina, revascularización, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca y muerte).

El triglicérido que es transferido al interior de HDL_2 es hidrolizado en el hígado por acción de HL, proceso que regenera partículas de HDL_3 esféricas y de menor tamaño que vuelven a circular y adquieren colesterol libre adicional de los tejidos que lo contienen en exceso.

La actividad de HDL es regulada y modula los niveles de HDL-C. Los andrógenos intensifican la expresión/actividad del gen HL, lo cual explica la cifra menores de HDL-C observadas en varones, en comparación con las mujeres. Los estrógenos disminuyen la actividad de HL, pero en las mujeres es sustancialmente menor la influencia en los niveles de HDL-C, que la de los andrógenos en los niveles de HDL-C en varones. Al parecer HL desempeña una función decisiva para regular los niveles de HDL-C porque la actividad de HL aumenta en muchos pacientes con niveles bajos de HDL-C.

LIPOPROTEÍNA (a). La lipoproteína(a) [Lp(a)] está compuesta de una partícula de LDL que posee una segunda apoproteína, apo(a), además de apoB-100. Apo(a) de Lp(a) guarda relación estructural con el plasminógeno y al parecer es aterógena.

HIPERLIPIDEMIA Y ATEROESCLEROSIS

Los principales factores corrientes de riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) son incremento de LDL-C; disminución de HDL-C, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2, senectud y el antecedente familiar de crisis de CHD prematura (varones < 55 años; mujeres < 65 años) en un pariente de primer grado (cuadro 31-3). Cuando los niveles de colesterol total están por debajo de 160 mg/100 ml disminuye extraordinariamente el riesgo de CHD, incluso en presencia de factores adicionales de peligro; esta intervención decisiva de la hipercolesterolemia en la aterogénesis ha originado la hipótesis aceptada casi unánimemente de colesterol-alimentos-CHD: los mayores niveles de colesterol plasmático ocasionan CHD; las dietas con abundantes grasas saturadas (animales) y colesterol aumentan los niveles de este último y la disminución de los niveles de este alcohol aminora el riesgo de CHD.

Las disminuciones pequeñas en el colesterol total y en LDL-C se acompañan de reducciones en el número de episodios mortales y no mortales de CHD, pero no de la mortalidad total. Los pacientes benefician sea cual sea su género, edad, cifras iniciales de lípidos o de que hayan tenido el antecedente de enfermedad vascular o de diabetes mellitus de tipo 2. La administración de estatínicos es eficaz para evitar las primeras crisis aterotrombóticas y las ulteriores. Las dosis moderadas de estatínicos que aminoran los niveles de LDL-C, en promedio, 40%, también reducen la

Cuadro 31-3

Factores de riesgo de cardiopatía coronaria.

Edad	Varón > 45 años de vida o mujeres > 55 años de vida.
Antecedentes familiar de CHD prematura	Un pariente de primer grado (varón < 55 años de vida o mujer < 65 años de vida cuando acaece el primer episodio clínico grave de CHD).
Tabaquismo actual	Se define como el haber fumado en los últimos 30 días.
Hipertensión	Presión arterial ≥ 140/90 o uso de antihipertensores independientemente de la presión arterial.
HDL-C bajo	< 40 mg/100 ml (considerar < 50 mg/100 ml como una cifra "baja" para mujeres).
Obesidad	Índice de masa corporal > 25 kg/m^2 y circunferencia abdominal > 40 pulgadas (varones) o > 35 pulgadas (mujeres).
Diabetes mellitus de tipo 2	

Con autorización de The Expert Panel, 2002.

frecuencia de trastornos cardiovasculares agudos, cerca de 33%. Regímenes más intensivos que disminuyen 45 a 50% LDL-C aminoran el número de episodios de CVD incluso 50 por ciento.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DISLIPIDEMIA: GUÍAS DEL NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP)

La prevención primaria comprende la corrección de factores de riesgo, para evitar un episodio agudo inicial del tipo de CHD. La prevención secundaria se orienta a pacientes que tuvieron un trastorno previo (CHD), y a aquellos cuyos factores de riesgo deben ser tratados intensivamente. En fecha reciente se aplicó a CHD el concepto de prevención primordial, que es una estrategia de orden poblacional para evitar (y no corregir) factores como tabaquismo, conservación del peso adecuado, actividad física, hábitos sanos de alimentación, y medición de los niveles de colesterol y glucosa, así como la presión arterial.

La estrategia basada en el paciente para tratar la dislipidemia se ha diseñado para la prevención primaria y secundaria, obliga a una valoración de riesgos y se centra en disminuir LDL-C y no-HDL-C (cuadro 31-4). Antes de emprender la farmacoterapia hay que descartar las causas secundarias de la hiperlipidemia (cuadro 31-5). La corrección del trastorno que origina la dislipidemia secundaria ahorra la necesidad de tratamiento a base de fármacos hipolipidémicos. El cuadro 31-6 resume las Guías de tratamiento, según categorías de riesgo, con base en los niveles de LDL-C.

SELECCIÓN DE PACIENTES Y FECHA DE TRATAMIENTO

Las investigaciones a gran escala con estatínicos han aportado nuevos conocimientos sobre pacientes de dislipidemia que deben ser tratados y la fecha para emprender el tratamiento.

Género. Los varones y las mujeres se benefician por igual del tratamiento hipolipemiante. Se recomienda el uso de estatínicos como fármacos de primera línea para disminuir las concentraciones de lípidos y evitar episodios de CHD en posmenopáusicas.

Cuadro 31-4

Clasificación de las concentraciones de lípidos plasmáticos (mg/100 ml).

Colesterol total	
< 200	Deseable.
200 a 239	En los límites de la franja alta.
≥ 240	Altos.
HDL-C	
< 40	Bajos (considerar que < 50 mg/100 ml son bajos para mujeres).
> 60	Altos.
LDL-C	
< 70	Óptima en el caso de un riesgo altísimo (objetivo mínimo para pacientes con equivalente de CHD).
< 100	Óptimo.
100 a 129	Casi óptimo.
130 a 159	En los límites de lo alto.
160 a 189	Altos.
≥ 190	Muy altos.
Triglicéridos	
< 150	Normal.
150 a 199	En los límites de lo alto.
200 a 499	Altos.
≥ 500	Altísimos.

Abreviaturas: HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
Con autorización de The Expert Panel, 2002.

Cuadro 31-5

Causas secundarias de dislipidemia.

TRASTORNO	PRINCIPAL EFECTO EN LÍPIDOS
Diabetes mellitus	Triglicéridos > colesterol; disminución de HDL-C
Síndrome nefrótico	Los triglicéridos, usualmente > colesterol
Consumo de alcohol	Triglicéridos > colesterol
Uso de anticonceptivos	Triglicéridos > colesterol
Uso de estrógeno	Triglicéridos > colesterol
Exceso de glucocorticoides	Triglicéridos > colesterol
Hipotiroidismo	Colesterol > triglicéridos
Hepatopatía obstructiva	Colesterol > triglicéridos

HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Cuadro 31-6

Tratamiento basado en concentraciones de LDL-C.

(Guías de la Revisión de 2004 del Grupo III de Expertos de NCEP del Tratamiento de Adultos.)

CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE LDL-C (mg/100 ml)	OBJETIVO NO-HDL-C (mg/100 ml)	CAMBIO EN EL MODO DE VIDA TERAPÉUTICO	CIFRAS LÍMITE PARA LA FARMACOTERAPIA (mg/100 ml)
Riesgo muy grande CHD inducida por ateroesclerosis y además uno de los siguientes: • Múltiples factores de riesgo • Diabetes mellitus • Un solo factor mal controlado • Síndrome coronario agudo • Síndrome metabólico	< 70[a]	< 100	No hay cifra límite (comenzar el cambio)	No hay cifra límite (comenzar el tratamiento).
Alto riesgo CHD o su equivalente	< 100[a]	< 130	No hay cifras límite	No hay cifras límite.
Riesgo moderadamente alto 2+ factores de riesgo Riesgo decenal: < 10 a 20%	< 130 (o < 100)	< 160	No hay cifras límite	≥ 130 (100 a 129)[b]
Riesgo moderado 2+ factores de riesgo Riesgo decenal: < 10%	< 130	< 160	No hay cifras límite	> 160
1 factor de riesgo	< 160	< 160	No hay cifras límite	≥ 190 (opcional: 160 a 189)[c]

Después de alcanzar el objetivo de cifras de LDL-C se necesita a veces tratamiento adicional para alcanzar el objetivo en casos no-HDL-C.

Abreviaturas: CHD, cardiopatía coronaria. Equivalentes de CHD, vasculopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, arteriopatía carotídea sintomática, > 20% riesgo decenal de CHD, o diabetes mellitus; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NCEP, Programa Norteamericano de Enseñanza sobre Colesterol.

[a] *Si LDL-C antes del tratamiento se acerca o está por debajo de la cifra de LDL-C planteada como objetivo, habrá que administrar una dosis de vastatina suficiente para disminuir 30 a 40% LDL-C.*

[b] *Los pacientes dentro de esta categoría comprenden los que tienen un riesgo decenal de 10 a 20% y uno de los siguientes factores: edad > 60 años; tres o más factores de riesgo; un factor grave de riesgo, triglicéridos > 300 mg/100 ml y HDL-C < 40 mg/100 ml; síndrome metabólico; proteína C reactiva extraordinariamente sensible (CRP) < 3 mg/L y puntuación de calcio coronario (ajustada a edad y género) > percentil 75.*

[c] *Los pacientes incluyen los que tienen cualquier factor solo grave de riesgo; múltiples factores mayores de riesgo, un riesgo decenal > 8%.*

Edad. Se considera que si los varones tienen > 45 años y las mujeres > 55 años, poseen un factor de riesgo de CHD. Las investigaciones con estatínicos han indicado que personas > 65 años de edad se benefician del tratamiento en la misma forma que como lo hacen sujetos de menor edad. La senectud en sí no es razón para no emprender el tratamiento en una persona por lo demás sana.

Pacientes de enfermedad cerebrovascular. Los niveles de colesterol plasmático guardan relación positiva con el riesgo de enfermedad isquémica cerebrovascular y los estatínicos disminuyen los ataques de dicha enfermedad y los de isquemia transitoria en pacientes de CHD o sin ella.

Pacientes de enfermedad vascular periférica. Los estatínicos son beneficiosos en personas con enfermedad vascular periférica.

Pacientes hipertensos y fumadores. La disminución de riesgo de trastornos coronarios en investigaciones con estatínicos en pacientes hipertensos y fumadores fue similar a la observada en sujetos no hipertensos.

Diabetes mellitus de tipo 2. Los pacientes de diabetes de tipo 2 benefician en grado muy significativo con las medidas hipolipemiantes intensivas (véase adelante).

Etapa ulterior a infarto del miocardio o pacientes sometidos a revascularización. Una vez que se hizo el diagnóstico de CHD es esencial comenzar el tratamiento hipolipemiante (Guías de NCEP: objetivo en cuanto a LDL-C <70 mg/100 ml para pacientes de muy alto riesgo). La administración de estatínicos también mejora los resultados a largo plazo después de cirugía con derivación (circulación extracorporal).

TRATAMIENTO DE LOS DIABÉTICOS DE TIPO 2

La diabetes mellitus es un factor independiente que anticipa grave riesgo de CHD. El control de la glucemia es esencial, pero brinda sólo beneficio mínimo en lo que toca a la prevención de CHD. Elementos indispensables para aminorar el riesgo son el tratamiento intensivo de la dislipidemia diabética por medio de dieta, control ponderal y fármacos. La dislipidemia diabética suele caracterizarse por hipertrigliceridemia, disminución de HDL-C e incrementos moderados de los niveles de colesterol total y LDL-C. Los diabéticos sin CHD diagnosticada poseen el mismo nivel de riesgo que los no diabéticos con CHD corroborada. Por las razones expuestas, las Guías terapéuticas de la dislipidemia en diabéticos son las mismas que para enfermos de CHD, independientemente de que el diabético haya tenido o no un episodio de CHD grave.

SÍNDROME METABÓLICO

Se observa un mayor riesgo de CHD en el caso del estado prediabético insulinorresistente descrito con el rubro de "síndrome metabólico"; consiste en un conjunto de cinco factores de riesgo de CHD: obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y menor nivel de HDL (cuadro 31-7). El tratamiento debe orientarse a la pérdida de peso y a la intensificación de la actividad física. También hay que emprender medidas específicas para corregir las anormalidades de lípidos.

Cuadro 31-7

Identificación clínica del síndrome metabólico.

FACTOR DE RIESGO	NIVEL DEFINITORIO
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal
Varones	> 102 cm (> 40 pulgadas)
Mujeres	> 88 cm (> 35 pulgadas)
Triglicéridos	≥ 150 mg/100 ml
HDL-C	
Varones	< 40 mg/100 ml
Mujeres	< 50 mg/100 ml
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucosa en ayunas	> 100 mg/100ml

Las Guías del National Cholesterol Education Program de 2001 (NCEP) define el síndrome metabólico como la presencia de tres de los factores mencionados de riesgo o más.
Con autorización de The Expert Panel, 2002.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

La presencia de niveles de triglicéridos > 150 mg/100 ml conlleva un mayor riesgo de CHD. Se han identificado tres categorías de hipertrigliceridemia (cuadro 31-4) y se recomienda el tratamiento basado en la magnitud del incremento. Factores importantes en todos los hipertrigliceridémicos son adelgazamiento, intensificación del ejercicio y restricción de bebidas alcohólicas. Si después de alcanzar el objetivo respecto a LDL-C los triglicéridos persisten en concentraciones > 200 mg/100 ml (cuadro 31-6) se puede lograr una mayor disminución en ellos al aumentar la dosis del estatínico o de la niacina. A veces se requieren combinaciones como un estatínico y además niacina, o un estatínico y fibratos, pero se necesita gran cautela con las combinaciones mencionadas para evitar que surja miopatía (véase adelante).

TRATAMIENTO DE DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE HDL-C

El factor más frecuente de riesgo de CHD prematura es la disminución de HDL-C.

En sujetos con disminución del nivel de HDL-C, un elemento particularmente útil para anticipar el riesgo de CHD es la proporción del colesterol total: HDL-C. Estudios por observación sugieren que una proporción > 4.5 se acompaña de un mayor riesgo (cuadro 31-8). El tratamiento de personas con disminución de los niveles de HDL-C se orienta a disminuir LDL-C hasta el nivel "prefijado", con base en los factores de riesgo del paciente o el estado respecto a CHD (cuadro 31-6), y disminución del colesterol de VLDL a < 30 mg/100 ml hasta alcanzar la cifra preseleccionada para sujetos sin-HDL-C. El tratamiento satisfactorio permite obtener una proporción de colesterol total: HDL-C ≤ 3.5.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA

VASTATINAS

Las vastatinas son los fármacos más eficaces y mejor tolerados para tratar la dislipidemia. Son inhibidores competitivos de HMG-CoA reductasa que cataliza una etapa cineticolimitante temprana en la biosíntesis de colesterol. Las dosis mayores de las vastatinas más potentes (como atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina) también aminoran los niveles de triglicéridos ocasionados por el aumento de los niveles de VLDL. Algunas vastatinas también están indicadas para incrementar los niveles de HDL-C, aunque no hay certidumbre en cuanto a la importancia clínica de tales efectos en el colesterol de la lipoproteína de alta densidad mencionada. La figura 31-2 señala una estructura representativa de una vastatina y la reacción catalizada por HMG-CoA-reductasa.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las vastatinas ejercen su principal efecto (disminución de los niveles de LDL) por medio de una fracción similar al ácido mevalónico que inhibe en forma competitiva la HMG-CoA reductasa. Al disminuir la conversión de HMG-CoA en mevalonato, las vastatinas inhiben la etapa temprana cineticolimitante de la biosíntesis de colesterol. Las vastatinas modifican los niveles sanguíneos de colesterol al inhibir la síntesis de dicho alcohol por el hígado, lo cual origina una mayor expresión del gen del receptor de LDL. Datos de algunos estudios sugieren que las vastatinas también aminoran los niveles de LDL al intensificar la eliminación de precursores de lipoproteínas de baja densidad como VLDL e IDL y al disminuir la producción de VLDL por el hígado. Este último fenómeno, es decir, la disminución de la síntesis de dicha lipoproteína inducida por las vastatinas, según expertos, es mediada por la síntesis menor del colesterol, componente necesario de VLDL.

Cuadro 31-8

Guías basadas en LDL-C y la proporción de colesterol total: HDL-C para tratamiento de pacientes con HDL-C bajo.[a]

	OBJETIVOS		CAMBIOS DEL ESTILO VIDA INICIADOS PARA		FARMACOTERAPIA INICIADA PARA	
CATEGORÍA DE RIESGO	LDL-C	TC:HDL-C	LDL-C	TC:HDL-C	LDL-C	TC:HDL-C
CHD o equivalente	< 100	< 3.5	≥ 100	≥ 3.5	≥ 100	≥ 3.5
2+ factores de riesgo	< 130	< 4.5	≥ 130	≥ 4.5	≥ 130	≥ 6.0
0.1 factor de riesgo	< 160	< 5.5	≥ 160	≥ 5.5	≥ 160	≥ 7.0

Abreviaturas: CHD, cardiopatía coronaria; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TC, colesterol total.
[a]Unidades de LDL-C: mg/100 ml.

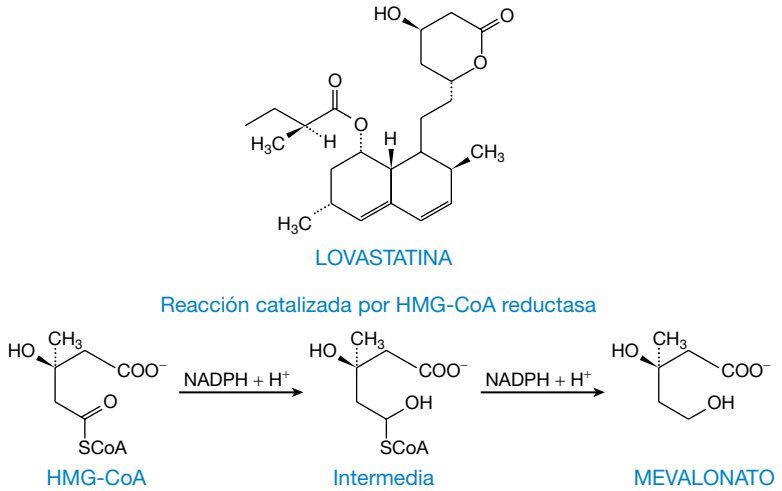


Figura 31-2 *Lovastatina y reacción de HMG-CoA reductasa.*

EFECTOS DEL TRATAMIENTO

Disminución de los triglicéridos por acción de las vastatinas. Las concentraciones de triglicéridos > 250 mg/100 ml se reducen de manera sustancial por las vastatinas y el porcentaje de reducción obtenido es similar al porcentaje de reducción en las LDL-C.

Efectos de las vastatinas en las concentraciones de HDL-C. Muchos estudios de pacientes tratados con vastatinas han excluido sistemáticamente a personas con niveles bajos de HDL-C. En las investigaciones de individuos con niveles altos de LDL-C y niveles de HDL-C adecuados para el género (40 a 50 mg/100 ml para varones; 50 a 60 mg/100 ml para mujeres), se observó un incremento de 5 a 10% en HDL-C, independientemente de la dosis de la vastatina empleada. Sin embargo, en personas con menores niveles de HDL-C (< 35 mg/100 ml) las vastatinas pueden discrepar en sus efectos en las concentraciones de HDL-C. Se necesitan más estudios para dilucidar si asumen importancia clínica los efectos de las vastatinas en HDL-C en pacientes con cantidades bajas de dicho colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Efectos de las estatinas en los niveles de LDL-C. Las relaciones de dosis/respuesta en el caso de todas las estatinas (vastatinas) demuestran que la eficacia hipolipemiante en el caso de LDL-C muestra linealidad logarítmica; hay una disminución cercana a 6% en el nivel de LDL-C (respecto a las cifras iniciales) cada vez que se duplica la dosis. Los efectos máximos en los niveles de colesterol plasmático se alcanzan en término de siete a 10 días. Las vastatinas son eficaces en casi todos los pacientes con niveles de LDL-C altos. La excepción serían los pacientes de hipercolesterolemia familiar homocigota con respuestas muy débiles a las dosis usuales de vastatinas, porque ambos alelos del gen del receptor de LDL codifican receptores de LDL disfuncionales. La administración de vastatinas no aminora los niveles de Lp(a).

Efectos cardioprotectores potenciales además de disminuir LDL. Las vastatinas ejercen claramente sus principales efectos en CHD al disminuir la cantidad de LDL-C y mejorar el perfil de lípidos, como se refleja en los niveles de colesterol plasmático, pero podrían atribuirse a tales fármacos muy diversos efectos potencialmente cardioprotectores. Sin embargo, se desconoce si dichos efectos pleyotrópicos potenciales que representan un efecto por clase-acción, difieren de una vastatina a otra o asumen importancia biológica o clínica.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Después de la ingestión de las vastatinas la absorción intestinal de ellas es variable (30 a 85%). Todos los fármacos de esta categoría, excepto la simvastatina y la lovastatina, se administran en la forma de β-hidroxiácido que es la forma que inhibe la HMG-CoA reductasa. La simvastatina y la lovastatina se administran en la forma de lactonas inactivas que el hígado debe transformar en sus respectivos β-hidroxiácidos que son ácido simvastatínico (SVA) y el ácido lovastatínico (LVA). Hay una captación extensa del primer paso de todas las vastatinas por el hígado mediada más bien por el transportador de aniones orgánicos OATP1B1 (*OATP1B1; organic anion transporter*) (capítulo 5).

Dada la extensa captación del primer paso por el hígado, la biodisponibilidad sistémica de las vastatinas y sus metabolitos hepáticos varía de 5 a 30% de las dosis administradas. Los metabolitos de todas las vastatinas, excepto la fluvastatina y la pravastatina, tienen moderada actividad inhibidora de HMG-CoA-reductasa. En una situación de equi-

librio dinámico, cantidades pequeñas del fármaco original y sus metabolitos producidos en el hígado aparecen en la circulación general. En el plasma, > 95% de las vastatinas y sus metabolitos están unidos a proteína, con excepción de la pravastatina y sus metabolitos, en quienes la unión es sólo de 50%. En cuestión de 1 a 4 h se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de las vastatinas. La semivida de los compuestos originales van de 1 a 4 h, excepto en el caso de atorvastatina y la rosuvastatina, cuyas semividas son cercanas a 20 h, y de la simvastatina cuya semivida es de 12 h, aproximadamente. La semivida más larga de la atorvastatina y la rosuvastatina pudiera contribuir a su mayor eficacia hipocolesterolemiante. El hígado transforma todas las vastatinas, y más de 70% de los metabolitos de ellas se excretan por dicha glándula, con eliminación ulterior en las heces.

EFECTOS SECUNDARIOS DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hepatotoxicidad. Son raros los casos de hepatotoxicidad grave, pero ascienden a una frecuencia de un caso, aproximadamente, por cada millón de personas-años de uso. Es razonable medir los niveles de alanina aminotransferasa (ALT; *alanine aminotransferase*) desde el comienzo, y después cuando esté indicada tal medición clínicamente.

Miopatía. El principal efecto secundario que surge con el uso de vastatinas es la miopatía; el riesgo de ella y de rabdomiólisis aumenta en proporción a la dosis y las concentraciones plasmáticas de tales fármacos. En consecuencia, los factores que inhiben la catabolia de las vastatinas se acompaña de un mayor riesgo de miopatía, e incluyen senectud, en particular en personas > 80 años de vida, disfunción de hígado o riñones, periodos perioperatorios, enfermedad de múltiples órganos y sistemas (en particular en relación con la diabetes mellitus), talla corporal pequeña e hipotiroidismo no tratado. El uso concomitante de fármacos que disminuyen la catabolia de las vastatinas o interfieren en la captación por el hígado, se vincula con miopatía y rabdomiólisis en 50 a 60% de los casos. Las interacciones más comunes de las vastatinas se observaron con los fibratos, en particular *gemfibrozil* (38%); *ciclosporina* (4%); *digoxina* (5%); *warfarina* (4%); antibióticos macrólidos (3%); *mibefradil* (2%), y antimicóticos azólicos (1%). Otros medicamentos que agravan el riesgo de miopatía inducida por vastatinas incluyen niacina (rara), inhibidores de proteasa de VIH, *amiodarona* y *nefazodona*.

El gemfibrozil, el fármaco que más a menudo se relaciona con la miopatía inducida por vastatinas, inhibe la captación de las formas hidroxiácidas activas de estos fármacos en los hepatocitos, por acción de OATP1B1, que interfiere en la transformación de casi todas las vastatinas por acción de glucuronidasas. La administración conjunta de gemfibrozil prácticamente duplica la concentración plasmática de los hidroxiácidos vastatínicos. Cuando las vastatinas se administran junto con niacina es probable que la miopatía provenga de una mayor inhibición de la síntesis de colesterol de músculo de fibra estriada (interacción farmacodinámica).

Los fármacos que interfieren en la oxidación de vastatinas son los metabolizados predominantemente por CYP3A4, e incluyen algunos antibióticos macrólidos (como *eritromicina*); antimicóticos azólicos (como el *itraconazol*); la ciclosporina, la nefazodona, que es un antidepresivo fenilpiperazínico; los inhibidores de la proteasa de VIH y la amiodarona. Las interacciones farmacocinéticas mencionadas se acompañan de mayores concentraciones plasmáticas de las vastatinas y de sus metabolitos activos. La atorvastatina, la lovastatina y las simvastatinas son metabolizados principalmente por CYP 3A4 y 3A5. La fluvastatina es metabolizada predominantemente (50 a 80%) por CYP2C9 hasta la forma de metabolitos inactivos, pero contribuyen también a su metabolismo CYP3A4 y CYP2C8. Sin embargo, la pravastatina no es metabolizada en grado importante por el sistema de CYP y es excretada en su forma original en la orina. La pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas extensamente por parte de CYP3A4, y por ello tales vastatinas muestran una menor probabilidad de causar miopatía cuando se usan con alguno de los medicamentos predisponentes. Sin embargo, hay que comparar con gran cuidado los beneficios de la combinación terapéutica con cualquier vastatina, y el riesgo de miopatía.

USOS TERAPÉUTICOS. *La síntesis de colesterol en el hígado alcanza su máximo entre las 0.00 h y las 2.00 h. Por tal razón, es importante tomar en la noche las vastatinas con semivida ≤ 4 h (todas, salvo la atorvastatina y la rosuvastatina).* Cada vastatina tiene una dosis inicial pequeña y recomendada que aminora 20 a 30% LDL-C (cuadro 31-9).

La dosis inicial recomendada de **lovastatina** es de 20 mg y es un poco más eficaz si se ingiere con la comida de la noche (cena) que si se ingiere a la hora de acostarse. Es posible aumentar la dosis de dicha vastatina cada tres a seis semanas hasta un máximo de 80 mg/día. La dosis de 80 mg es poco más eficaz (2 a 3%) si se administra en la forma de 40 mg dos veces al día. La lovastatina en presentación de 20 mg es distribuida en el comercio en combinaciones con 500, 750 o 1 000 mg de niacina de liberación extendida. Pocos pacientes son elegibles para recibir esta combinación de dosis fija (consúltese la siguiente sección sobre "Ácido nicotínico").

La dosis inicial corriente de **simvastatina** en casi todos los enfermos es de 20 mg a la hora de acostarse y la dosis máxima es de 80 mg. En personas que reciben ciclosporina, fibratos o niacina, la dosis diaria no debe exceder de 20 mg. La simvastatina en presentación de 20 mg es distribuida en el comercio en combinaciones con 500, 750 o 1 000 mg de niacina de liberación extendida.

La administración de **pravastatina** (se comienza con una dosis de 20 o 40 mg que puede aumentar a 80 mg y que es necesario ingerir a la hora de acostarse. La pravastatina es un hidroxiácido, razón por la cual los secuestradores de ácido biliar se unirán a ella y aminorarán su absorción. Este fármaco también se expende en combinaciones con

Cuadro 31-9

Dosis de vastatinas (mg) necesarias para lograr disminuciones de LDL-C.

	DISMINUCIONES DE LDL-C DESDE LA MEDICIÓN INICIAL (%)					
	20 a 25%	26 a 30%	31 a 35%	36 a 40%	41 a 50%	51 a 55%
VASTATINA						
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pitavastatina		1	2	4		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20, 40
Simvastatina	—	10	20	40	80	

aspirina amortiguada. Es importante comparar la pequeña ventaja de combinar los dos fármacos mencionados, con las desventajas inherentes de las combinaciones de dosis fijas.

En el caso de la **fluvastatina**, la dosis inicial es de 20 o 40 mg y la máxima, de 80 mg/día. A semejanza de la pravastatina, se administra en la forma de hidroxiácido y es necesario ingerirla a la hora de acostarse, varias horas después de ingerir un secuestrante de ácidos biliares (si se utiliza la combinación).

La **atorvastatina** tiene una semivida larga que permite administrarla en cualquier momento del día. La dosis inicial es de 10 mg y la máxima, de 80 mg/día. Se le expende en combinación con el amlodipino, un antagonista de conductos de calcio para personas con hipertensión o angina y también hipercolesterolemia.

La **rosuvastatina** se expende en dosis que van de 5 a 40 mg. Su semivida es de 20 a 30 h y puede ser ingerida una vez al día. Si se utiliza la combinación de dicho fármaco con gemfibrozil, la dosis de la vastatina no debe rebasar 10 mg.

La **pitavastatina** se puede obtener en dosis de 1, 2 y 4 mg. El gemfibrozil aminora la eliminación de la pitavastatina y aumenta sus concentraciones en sangre; como consecuencia, hay que usar con cautela dicho fármaco si es que se le usa en combinación con la pitavastatina.

La selección de la vastatina debe basarse en la eficacia (disminución de LDL-C) y su costo. En estudios en humanos se han utilizado inocuamente tres medicamentos (lovastatina, simvastatina y pravastatina). Se recomiendan las cuantificaciones iniciales de ALT y repetir dichas pruebas a intervalos de tres a seis meses. Si las cifras de ALT son normales después de los primeros tres a seis meses, no es necesario repetirlas más que una vez cada seis a 12 meses. Las mediciones de CK no son sistemáticamente necesarias, salvo que la persona reciba un medicamento que intensifique el riesgo de miopatía.

Vastatinas en combinación con otros fármacos hipolipemiantes. Las vastatinas en combinación con las resinas que se unen a ácidos biliares como son *colestiramina* y *colestipol*, generan disminuciones de 20 a 30% mayores en el nivel de LDL-C que las que se alcanza con las solas vastatinas. Los datos preliminares indican que el *clorhidrato de colesevelam* agregado a una vastatina disminuye 8 a 16% más el nivel de LDL-C que las solas vastatinas. La niacina también intensifica el efecto de las vastatinas, pero la aparición de miopatía aumenta cuando se usan con la niacina dosis de vastatinas > 25% de la máxima (p. ej., 20 mg de simvastatina o atorvastatina). La combinación de un fibrato (*clofibrato*, gemfibrozil o fenofibrato) con una vastatina, es particularmente útil en personas con hipertrigliceridemia y niveles altos de LDL-C; la combinación anterior agrava el riesgo de miopatía, pero por lo común es segura si se usa el fibrato en su dosis máxima corriente y la vastatina no excede de 25% de su dosis máxima. La combinación triple con resinas, niacina y vastatinas puede aminorar LDL-C incluso a 70%. VYTORIN, una combinación de dosis fijas de simvastatina (10, 20, 40 u 80 mg) y ezetimibe (10 mg), disminuyó incluso 60% los niveles de LDL-C a las 24 semanas.

Uso de vastatinas en niños. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de algunas vastatinas en niños con hipercolesterolemia familiar heterozigota. En niños ≥ 11 años están indicadas atorvastatina, lovastatina y simvastatina. La pravastatina ha sido aprobada para usar en niños ≥ 8 años.

Embarazo. No se ha definido la seguridad de las vastatinas durante el embarazo.

SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

COLESTIRAMINA, COLESTIPOL, COLESEVELAM. La colestiramina y el colestipol, secuestradores de ácidos biliares, constituyen algunos de los más antiguos productos hipolipidémicos y probablemente los más

inocuos porque no son absorbidos en el intestino. El uso de tales resinas también se recomienda en personas de 11 a 20 años de vida. Las vastatinas son tan eficaces solas, que las resinas a menudo se utilizan como fármacos de segunda línea, en caso de que con ellas no disminuyan en grado suficiente los niveles de LDL-C. La colestiramina y el colestipol, cuando se combinan con una vastatina, por lo regular se administran en dosis submáxima. Las dosis máximas disminuyen incluso 20% LDL-C, pero se acompañan de efectos secundarios inaceptables en tubo digestivo (timpanismo y estreñimiento). El colesevelam, un nuevo secuestrador de ácidos biliares disminuye 18% con su dosis máxima, los niveles de LDL-C.

MECANISMO DE ACCIÓN. Los secuestradores de ácidos biliares muestran carga fuertemente positiva y se unen a los ácidos biliares con carga negativa. Por su gran tamaño tales resinas no son absorbidas, y los ácidos biliares ligados a ellas se excretan por las heces. Más de 95% de los ácidos biliares normalmente son reabsorbidos, pero la interrupción de dicho proceso agota el fondo común de dichos ácidos y aumenta la síntesis de ácidos biliares por el hígado. Como consecuencia, disminuye el contenido de colesterol hepático, lo que estimula la producción de receptores de LDL, efecto similar al obtenido con las vastatinas. El incremento en los receptores de LDL hepáticos aumenta la eliminación de los mismos y aminora las concentraciones de LDL-C, pero este efecto es superado parcialmente por la síntesis mayor de colesterol originada por el incremento en el número de moléculas de HMG-CoA reductasa. La inhibición de la actividad de reductasa por una vastatina incrementa sustancialmente la eficacia de las resinas. El aumento de la producción de ácidos biliares inducido por resinas se acompaña de un incremento en la síntesis de triglicéridos en el hígado, que tiene consecuencias en personas con hipertrigliceridemia significativa (nivel inicial de triglicéridos > 250 mg/100 ml). El uso del colesevelam para aminorar los niveles de LDL-C en sujetos hipertrigliceridémicos debe acompañarse de medición frecuente (cada una a dos semanas) de los niveles de triglicéridos con el sujeto en ayunas.

EFECTOS EN LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNAS. La disminución de los niveles de LDL-C por resinas depende de la dosis. Las dosis de 8 a 12 g de colestiramina o 10 a 15 g de colestipol generan disminuciones de 12 a 18% en la cantidad de LDL-C. Las dosis máximas (24 g de colestiramina, 30 g de colestipol) pueden disminuir el nivel de LDL-C incluso 25%, pero originarán efectos adversos en tubo digestivo. Bastan una o dos semanas para alcanzar la máxima disminución de LDL-C con una dosis de una resina particular. En individuos con niveles normales de triglicéridos, éstos pueden aumentar transitoriamente y después volver a las cifras basales. Los niveles de HDL-C se incrementan 4 a 5%. La combinación de vastatinas y resinas o niacina y resinas disminuirá 40 a 60% la cantidad de LDL-C. El colesevelam, en dosis de 3 a 3.75 g, aminora 9 a 19% los niveles de LDL-C.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las resinas son inocuas por lo regular, porque no se absorben a nivel general. Se administran en la forma de sales de cloruro y por ello se han señalado casos ocasionales de acidosis hiperclorémica. La hipertrigliceridemia intensa es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol, porque las resinas que exponemos aumentan los niveles de triglicéridos. En la actualidad no hay datos suficientes respecto al efecto del colesevelam en los niveles de triglicéridos.

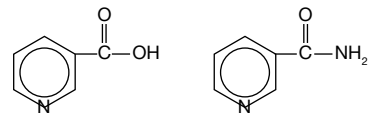
La colestiramina y el colestipol se distribuyen en la forma de polvo que debe mezclarse con agua y beberse como un líquido espeso. La sensación "granulosa" no es agradable, pero suele ser tolerada. El colesterol se distribuye en forma de comprimido; el colesevelam, en forma de cápsula dura que absorbe agua y genera un material blando gelatinoso que supuestamente lleva al mínimo la posibilidad de irritar el tubo digestivo. Las personas que reciben colestiramina y colestipol señalan timpanismo y dispepsia, síntomas que pueden aminorar sustancialmente si se suspende el fármaco de manera completa en líquido varias horas antes de ingerirlo. En ocasiones surge estreñimiento, pero se evita por la ingesta diaria de cantidades adecuadas de agua y *psyllium* (semilla de llantén). Hay una menor posibilidad de que el colesevelam ocasione dispepsia, timpanismo y estreñimiento.

La colestiramina y el colestipol se unen a muchos fármacos e interfieren en su absorción; entre ellos están algunos tiacídicos, *furosemida, propanolol, L-tiroxina*, digoxina, warfarina y algunas de las vastatinas. No se ha estudiado el efecto de las dos resinas mencionadas en la absorción de muchos fármacos, y por esa razón es prudente administrar todos los fármacos una hora antes o tres a cuatro horas después de que la persona ingiere una dosis de colestiramina o colestipol. Al parecer el colesevelam no interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles o medicamentos como digoxina, lovastatina, warfarina, *metoprolol*, *quinidina* y *ácido valproico*. El colesevelam disminuye 31 y 11%, respectivamente, la concentración máxima y la AUC del *verapamil* de liberación sostenida. Al no contar con datos en sentido contrario la prudencia sugiere que los pacientes ingieran sus otros fármacos una hora antes o tres o cuatro horas después de ingerir una dosis de colesevelam. No se ha estudiado en niños o en embarazadas la inocuidad y la eficacia del colesevelam.

PRESENTACIONES Y USO. La colestiramina (4 g/dosis) y el colestipol (5 g/dosis) en polvo se mezclan con un líquido (agua o jugo de frutas) y se les ingiere en la forma de un preparado gelatinoso o en una licuadora se mezclan con hielo triturado. En circunstancias óptimas, las personas deben ingerir las resinas antes de desayunar y antes de cenar, iniciar con una cucharada o un sobrecito dos veces al día y aumentar la dosis después de varias semanas o más, según sea necesario, y sea tolerado el medicamento. Los pacientes por lo general no ingieren más de dos dosis (cucharadas o sobres) dos veces al día. El clorhidrato de colesevelam se distribuye en la forma de un comprimido sólido que contiene 0.625 g de colesevelam y en la forma de polvo en sobres de 3.75 o 1.875 gramos. La dosis inicial incluye tres comprimidos dos veces al día junto con alimentos o los seis comprimidos ingeridos con una comida. Los comprimidos deben ingerirse con líquido. La dosis diaria máxima es de siete comprimidos (4.375 g).

NIACINA (*ÁCIDO NICOTÍNICO*)

La niacina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que actúa como vitamina sólo después de ser convertida en dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD; *nicotinamide adenine dinucleotide*) o fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP; *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) en la cual está presente en la forma de amida. La niacina y su amida pueden ser ingeridas como fuente de niacina, por sus funciones como vitamina, pero sólo la niacina modifica los niveles de lípidos. Los efectos hipolipemiantes de la niacina obligan a usar dosis mayores que las necesarias por sus efectos vitamínicos.



ÁCIDO NICOTÍNICO NICOTINAMIDA

MECANISMO DE ACCIÓN. En el tejido adiposo la niacina inhibe la lipólisis de triglicéridos por la lipasa sensible a hormonas, lo que aminora el transporte de ácidos grasos libres al hígado y también la síntesis de triglicéridos por dicha víscera. La niacina puede ejercer sus efectos en la lipólisis al estimular un receptor acoplado a proteína C (GPR 109A; *G-protein coupled receptor*) que se acopla a G_i e inhibe la producción de cAMP en los adipocitos. En el hígado la niacina aminora la síntesis de triglicéridos al inhibir la formación y esterificación de ácidos grasos, efectos que intensifican la degradación de apoB. La menor síntesis de triglicéridos reduce la producción de VLDL por el hígado, lo cual explica la disminución de los niveles de LDL. La niacina también amplía la actividad de LPL, lo cual induce la eliminación de quilomicrones y triglicéridos de VLDL. La niacina también aumenta los niveles de LHDL-C al aminorar la eliminación fraccionada de apoA-I en HDL y no al intensificar la síntesis de HDL.

EFECTOS EN LAS CONCENTRACIONES DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS. La niacina corriente o cristalina en dosis de 2 a 6 g/día disminuye 35 a 50% los triglicéridos (la misma eficacia que los fibratos y las vastatinas); el efecto máximo se produce en término de cuatro a siete días. Las disminuciones de 25% en las concentraciones de LDL-C son posibles con dosis de 4.5 a 6 g/día; se necesita el transcurso de tres a seis semanas para obtener el efecto máximo. La niacina es el mejor fármaco con que se cuenta para incrementar 30 a 40% el nivel de HDL-C, pero dicho efecto es menor en sujetos con niveles de HDL-C < 35 mg/100 ml. La vitamina también es el único medicamento hipolipemiante que disminuye significativamente los niveles de Lp(a). A pesar de los efectos beneficiosos en los lípidos, las reacciones adversas de la niacina frenan su empleo (consúltese "Reacciones adversas").

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las dosis de la niacina corriente (cristalina) utilizada para tratar las dislipidemias son absorbidas casi del todo, y se alcanzan en cuestión de 30 a 60 minutos las concentraciones plasmáticas máximas (incluso 0.24 mmol). La semivida se acerca a 60 min, lo cual obliga a utilizar el fármaco dos o tres veces al día. Con dosis menores, gran parte de la niacina es captada por el hígado y en la orina se identifica solamente su principal metabolito, el ácido nicotinúrico. En grandes dosis, una proporción mayor del fármaco es excretada en la orina en la forma de ácido nicotínico original e intacto.

EFECTOS SECUNDARIOS. Dos de los efectos secundarios de la niacina, que son la hiperemia y la dispepsia, limitan el cumplimiento de órdenes médicas por parte del paciente. Los efectos cutáneos comprenden

hiperemia y prurito de la cara y mitad superior del tronco, erupciones de la piel y acantosis nigricans. La hiperemia y el prurito acompañante son mediados por prostaglandinas. La ingestión de una aspirina todos los días alivia la hiperemia en muchos enfermos; tal signo se empeora cuando se comienza el tratamiento o aumenta la dosis, pero cesa en casi todos los pacientes después de una a dos semanas de usar una dosis estable. Hay mayor posibilidad de que aparezca la hiperemia cuando se consume la niacina con bebidas calientes o alcohólicas. La hiperemia es llevada al mínimo si se comienza el tratamiento con dosis pequeñas (100 a 250 mg dos veces al día), y si el medicamento se ingiere después de una comida. La sequedad de la piel, que es una molestia frecuente, se puede corregir con humectantes cutáneos y se puede tratar la acantosis nigricans con lociones que contengan *ácido salicílico*. Hay menor posibilidad de que aparezcan dispepsia y episodios más raros de náuseas, vómitos y diarrea si se ingiere el fármaco después de la comida. Será mejor que no ingieran niacina los individuos con cualquier antecedente de ulceropatía péptica.

Los efectos adversos más comunes y graves desde el punto de vista médico son hepatotoxicidad que se manifiesta por incremento de las transaminasas séricas e hiperglucemia. La niacina corriente (cristalina) y la de liberación sostenida que fue sintetizada para aminorar la frecuencia de hiperemia y prurito, según señalamientos originan toxicidad en el hígado. Al parecer existe menor posibilidad de que la niacina de liberación extendida origine la complicación mencionada en el hígado, simplemente porque se administra una vez al día. La incidencia de hiperemia y prurito con dicho preparado no difiere sustancialmente de la observada con la niacina corriente. Existe mayor posibilidad de que surja hepatotoxicidad intensa si las personas reciben más de 2 g de preparados de liberación sostenida que se obtienen sin receta. Los pacientes afectados perciben fatiga y debilidad similares a las de un cuadro de resfriado. Por lo común, hay mayor concentración de aspartato transaminasa y de ALT; disminuye los niveles de albúmina sérica y también lo hacen en forma sustancial los de colesterol total y de LDL-C.

En sujetos con diabetes mellitus hay que utilizar con cautela la niacina, porque la resistencia a la insulina inducida por ella ocasiona grave hiperglucemia. Si se administra dicha vitamina a sujetos con diabetes diagnosticada o sospechada habrá que medir, cuando menos cada semana, la glucemia, hasta que se corrobore que es estable. La niacina por lo común incrementa los niveles de ácido úrico y puede reactivar la gota. El antecedente de esta metabolicopatía es una contraindicación relativa para utilizar niacina. Entre los efectos secundarios más raros reversibles están ambliopía y maculopatía tóxicas. Las taquiarritmias y la fibrilación auriculares han sido señaladas más a menudo en ancianos. *La niacina, en las dosis usadas en humanos, ha sido vinculada con la aparición de defectos congénitos en animales de experimentación, y es mejor que no la reciban las embarazadas.*

USO TERAPÉUTICO. La niacina está indicada en casos de hipertrigliceridemia e incremento del nivel de LDL-C; es especialmente útil en individuos con el aumento de los triglicéridos recién mencionado y niveles bajos de HDL-C. La niacina se expende en dos formas comunes. La niacina cristalina (de liberación inmediata o corriente) es la que se presenta en tabletas que se disuelven rápidamente después de ingeridas. La de liberación sostenida denota los preparados que liberan continuamente niacina durante 6 a 8 h después de su ingestión. En Estados Unidos, Niaspan es el único preparado aprobado por la FDA para tratar la dislipidemia y que obliga a contar con una receta para obtenerla.

Es posible obtener tabletas de niacina cristalina sin receta en diversas dosis que van de tabletas de 50 a 500 mg. La dosis se puede aumentar poco a poco cada siete días hasta un total diario de 1.5 a 2 g. Después de dos a cuatro semanas con la última dosis habrá que medir transaminasas, albúmina sérica, glucemia con sujeto en ayunas y niveles de ácido úrico. También habrá que revisar los niveles de lípidos y aumentar la dosis todavía más hasta que se alcance el efecto buscado en los lípidos plasmáticos. Una vez que se alcance una dosis estable, habrá que extraer sangre cada tres a seis meses para medir y vigilar las diversas toxicidades. Los preparados de niacina de liberación sostenida que se obtienen sin receta son eficaces hasta una dosis diaria total de 2 g. Todas las dosis de niacina de liberación sostenida, pero en particular las que rebasan 2 g/día, según señalamientos, causan hepatotoxicidad que puede aparecer poco después de comenzar el tratamiento o incluso años después de empleo. La posibilidad de daño grave del hígado es un elemento que impide usar los preparados que se obtienen sin receta, en casi todos los pacientes. Con Niaspan quizás exista menor posibilidad de que ocurra hepatotoxicidad.

El empleo simultáneo de niacina y una vastatina origina miopatías, razón por la cual esta última debe administrarse con una dosis que no rebase más de 25% de la dosis máxima. Hay que orientar a los pacientes a interrumpir el tratamiento en caso de que surjan mialgias similares a las molestias del resfriado. Las mediciones sistemáticas de creatina cinasa en personas que ingieren niacina y vastatinas no aseguran que se detectará la miopatía grave antes de que comiencen los síntomas.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO: ACTIVADORES DE PPAR

El clofibrato es un derivado halogenado del ácido fíbrico. El gemfibrozil es un ácido no halogenado diferente de los fibratos halogenados. Se han obtenido diversos análogos del ácido fíbrico (como fenofibrato, *bezafibrato*, *ciprofibrato*) y se utilizan en Europa y otros países.

MECANISMO DE ACCIÓN. No hay certeza de los mecanismos por los cuales los fibratos disminuyen los niveles de lipoproteínas, o aumentan los de HDL. Muchos de los efectos de tales compuestos en los lípidos sanguíneos son mediados por su interacción con receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR; *peroxisome proliferator-activated receptors*) que regulan la transcripción génica. Los fibratos se unen a PPARα y disminuyen la cantidad de triglicéridos a través de la oxidación de ácidos grasos mediada por PPAR-α; mayor síntesis de LPL, y una mayor expresión de apoC-III. El incremento de la síntesis de LPL intensificará la eliminación de lipoproteínas con abundantes triglicéridos. La menor producción de apoC-III por el hígado que actúa como inhibidor de la lipólisis y de la eliminación mediada por receptor, intensificará la eliminación de VLDL. Los incrementos de HDL-C mediados por fibrato provienen de la estimulación de la expresión de apoA-I y apoA-II por parte de PPARα, lo cual hace que aumenten los niveles de HDL. El fenofibrato es más eficaz que el gemfibrozil para que aumenten los niveles de HDL. Casi todos los fibratos pueden ocasionar efectos antitrombóticos que incluyen inhibición de la coagulación e intensificación de la fibrinólisis.

EFECTOS EN LAS CONCENTRACIONES DE LIPOPROTEÍNAS. Los efectos de los fármacos del ácido fíbrico en los niveles de lipoproteínas varían ampliamente y ello depende del perfil inicial de lipoproteína, la presencia o ausencia de hiperlipoproteinemia genética, las influencias ambientales coexistentes y el fibrato específico utilizado. Los pacientes de hiperlipoproteinemia de tipo III (disbetalipoproteinemia) se encuentran entre quienes tienen mayor sensibilidad para reaccionar a los fibratos. Hay disminución impresionante de los mayores niveles de triglicéridos y colesterol y puede haber regresión total de los xantomas tuberoeruptivos y palmares. También mejora la angina y la claudicación intermitente.

En pacientes de hipertrigliceridemia leve (como nivel de triglicéridos < 400 mg/100 ml), la administración de fibrato disminuye los niveles de triglicéridos incluso 50% y aumentan, en promedio, 15% las concentraciones de HDL-C; es posible que no cambien o que aumenten los niveles de LDL-C. Los pacientes normotrigliceridémicos con hipercolesterolemia familiar heterocigota por lo común muestran poco cambio en sus concentraciones de LDL con gemfibrozil; con los demás fármacos del ácido fíbrico, en algunos sujetos se observan a veces disminuciones incluso de 20%. Los fibratos suelen ser los fármacos más indicados para tratar la hipertrigliceridemia intensa y el síndrome de quilomicronemia. El tratamiento primario comprende eliminar el alcohol y disminuir la ingestión de grasa con los alimentos, en la medida de lo posible, pero los fibratos auxilian al aumentar la eliminación de triglicéridos y disminuir la síntesis de estos últimos en el hígado. En sujetos con el síndrome de quilomicronemia, el tratamiento de sostén a base de fibratos y una dieta con poca grasa permitirán que los niveles de triglicéridos se conserven por debajo de 1 000 mg/100 ml y así se evitarán episodios de pancreatitis.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Los fibratos se absorben de manera rápida y eficiente (> 90%) cuando se ingieren junto con una comida, pero la absorción es menos eficiente si se administran con el estómago vacío. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en término de 1 a 4 h. Más de 95% de los fibratos en plasma están unidos a proteínas, casi exclusivamente a albúmina. La semivida de los fibratos varía de 1.1 h (gemfibrozil) a 20 h (fenofibrato). Los medicamentos se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo y las concentraciones en hígado, riñones e intestino rebasan el nivel presente en el plasma. El gemfibrozil es transferido a través de la placenta. Los fibratos se excretan predominantemente en la forma de conjugados con glucurónido (60 a 90%) en la orina, y cantidades menores aparecen en las heces. En la insuficiencia renal disminuye la excreción de tales fármacos.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los compuestos de ácido fíbrico por lo común son tolerados satisfactoriamente. Incluso en 5% de los pacientes aparecen efectos adversos en tubo digestivo. Entre los efectos poco frecuentes de ese tipo están erupciones, urticaria, alopecia, mialgias, fatiga, cefalea, impotencia y anemia. También se han señalado incrementos pequeños en los niveles de transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina. Según señalamientos, el clofibrato, el bezafibrato y el fenofibrato potencian la acción de los anticoagulantes orales, en parte al desplazarlos de los sitios de unión en la albúmina. Posiblemente convenga la medición cuidadosa y seriada del tiempo de protrombina y disminuir la dosis del anticoagulante.

En ocasiones surge el síndrome de miopatía en personas que reciben clofibrato, gemfibrozil o fenofibrato, y puede observarse incluso en 5% de los pacientes tratados con una combinación de gemfibrozil y dosis altas de vastatinas. Las dosis de vastatinas se disminuirán si se utilizan combinaciones medicamentosas. El gemfibrozil inhibe la captación hepática de vastatinas por intervención de OATP1B1 y compite por las mismas glucuronosil transferasas que metabolizan a casi todas las vastatinas. Por tal razón, pueden aumentar los niveles de ambos tipos de fármacos si se administran simultáneamente. Es importante vigilar a los que reciben la combinación mencionada, a intervalos de tres meses, y para ello realizar un interrogatorio cuidadoso y cuantificar las cifras de CK hasta que se establezca un perfil

estable. Los individuos que reciben fibratos junto con rosuvastatina deben ser vigilados con mayor minuciosidad incluso si se utilizan dosis pequeñas de la vastatina mencionada (5 a 10 mg). El fenofibrato es glucuronidado por enzimas que no participan en la glucuronidación de vastatinas; por esa razón, las combinaciones de los dos tipos de fármacos posiblemente no causen tantas miopatías que la combinación a base de gemfibrozil y vastatinas.

Todos los fibratos intensifican el carácter litógeno de la bilis. El uso del clofibrato se ha vinculado con un mayor riesgo de formación de cálculos vesiculares. La insuficiencia renal es una contraindicación relativa del empleo de fármacos de ácido fíbrico, y también la disfunción hepática. *Los fibratos no deben utilizarse en niños o embarazadas.*

USO TERAPÉUTICO. El clofibrato se presenta en preparados para administración oral y puede ser útil en individuos que no toleran el gemfibrozil ni el fenofibrato. La dosis usual es de 2 g/día en fracciones. El gemfibrozil por lo regular se administra en una dosis de 600 mg dos veces al día, 30 minutos antes del desayuno y de la cena. El fenofibrato se distribuye en tabletas de 48 y 145 mg. La dosis diaria usual es de 145 mg. El fenofibrato genérico se distribuye en cápsulas que contienen 67, 134 y 200 mg. La sal colínica del ácido fenofíbrico se distribuye en cápsulas de 135 y 45 mg. La sal colínica del ácido fenofíbrico, en dosis de 135 mg, equivale al fenofibrato de 145 mg y a fenofibrato genérico, de 200 mg. Los fibratos son los medicamentos más indicados para tratar sujetos hiperlipidémicos con hiperlipoproteinemia de tipo III y también a aquellos que tienen hipertrigliceridemia intensa (triglicéridos > 1 000 mg/100 ml) que están expuestos al riesgo de pancreatitis. Los fibratos al parecer tienen una función importante en sujetos con mayores niveles de triglicéridos y bajos niveles de HDL-C, que surgen en el síndrome metabólico o en la diabetes mellitus de tipo 2. En tales pacientes es necesario medir en forma seriada los niveles de LDL y si éstos aumentan, posiblemente se necesite agregar una vastatina en dosis pequeñas. Muchos expertos tratan a los pacientes con tales características en primer lugar con una vastatina y después agregan un fibrato, con base en el beneficio señalado de la administración del gemfibrozil.

EZETIMIBE E INHIBICIÓN DE LA CAPTACIÓN DE COLESTEROL DE ALIMENTOS

El ezetimibe fue el primer compuesto aprobado en Estados Unidos para disminuir los niveles totales y de LDL-C, que inhiben la absorción de colesterol por los enterocitos en el intestino delgado. Con una actividad cercana a 20%, aminora los niveles de LDL-C y se utiliza predominantemente como complemento de las vastatinas.

MECANISMO DE ACCIÓN. El ezetimibe inhibe la captación del colesterol luminal por los enterocitos del yeyuno al anular la proteína 1 similar a C1 de Nieman-Pick (NPC1L1; *Nieman-Pick C1 like-1 protein*). En humanos, el ezetimibe reduce 54% la absorción de colesterol y así desencadena un incremento compensador en la síntesis de dicho alcohol que puede ser inhibido con un inhibidor de la síntesis del mismo (como una vastatina). La consecuencia de inhibir la absorción de colesterol por intestinos es la disminución de incorporación de dicho alcohol en los quilomicrones, lo cual aminora la llega de colesterol al hígado en los restos de quilomicrones. El menor contenido de restos de colesterol puede aminorar directamente la aterogénesis, porque los restos de quilomicrones son lipoproteínas fuertemente aterógenas. La menor llegada del colesterol de origen intestinal al hígado por medio de los restos de quilomicrones estimula la expresión de los genes hepáticos que regulan la expresión del receptor de LDL y la biosíntesis de colesterol. La mayor expresión de los receptores de LDL en el hígado intensifica la eliminación o extracción de LDL-C desde el plasma. El ezetimibe aminora 15 a 20% los niveles de LDL-C.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El ezetimibe es un compuesto fuertemente hidroinsoluble y ello impide realizar estudios de su biodisponibilidad. Una vez ingerido es glucuronidado en el epitelio intestinal y absorbido, para después incorporarse en la recirculación enterohepática. Los estudios farmacocinéticos indican que, en promedio, 70% se excreta por las heces y cerca de 10% por la orina (conjugado con glucurónidos). Los secuestradores de ácidos biliares inhiben la absorción de ezetimibe y es mejor no utilizar los dos fármacos simultáneamente.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Salvo algunas raras reacciones alérgicas no se han observado efectos adversos específicos en personas que reciben ezetimibe. *Todas las vastatinas están contraindicadas en embarazadas y mujeres que amamantan a sus hijos, razón por la cual será mejor que aquellas en edad de procreación, en casos de no utilizar medidas anticonceptivas, se abstengan de usar productos de combinación que tengan ezetimibe y una vastatina.*

USO TERAPÉUTICO. El ezetimibe se distribuye en comprimidos de 10 mg que pueden ingerirse en cualquier momento del día con alimentos o sin ellos. El fármaco se puede consumir con cualquier medicamento diferente de los secuestradores de ácidos biliares que inhiban su absorción.

La función del ezetimibe como fármaco único en individuos con mayores niveles de LDL-C se circunscribe a un pequeño número de pacientes que no toleran las vastatinas. Las acciones complementan a las de estas últimas. La combinación de las dos clases de medicamentos impide la mayor síntesis de colesterol inducida por el ezetimibe e incrementa la absorción de este alcohol inducida por vastatinas, y con ello se tienen disminuciones aditivas en los niveles de LDL-C. En Estados Unidos se ha aprobado un comprimido por combinación que contiene 10 mg de ezetimibe y dosis diversas de simvastatina (10, 20, 40 y 80 mg) . Con la dosis máxima de simvastatina (80 mg) agregada al ezetimibe (10 mg), la disminución promedio de LDL-C fue de 60 por ciento.

FÁRMACOS COMPLEMENTARIOS APROBADOS RECIENTEMENTE

ICOSAPENT ETILO. El icosapent etilo es el derivado de éster etílico del ácido graso omega 3, eicosapentaenoico (EPA; *eicosapentaenoic acid*). EPA disminuye el nivel de triglicéridos VLDL y se utiliza como complemento de la dieta para tratar a adultos con hipertrigliceridemia intensa (≥ 500 mg/100 ml). La dosis diaria ingerible recomendada es de 4 g/día, administrada junto con alimentos. Entre sus efectos secundarios pueden estar artralgias. Los ácidos grasos omega 3 pueden prolongar el tiempo de hemorragia y por ello hay que revisar y practicar los estudios correspondientes en forma seriada en todo paciente que reciba anticoagulantes.

LOMITAPIDA. El mesilato de lomitapida actúa al inhibir MTP que es esencial para la formación de VLDL. La lomitapida se utiliza como complemento de la dieta para disminuir LDL-C, colesterol total, apoB y no-HDL-C en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/ingeridos diariamente, que se ajusta en incrementos hasta un máximo de 60 mg al día. El fármaco es metabolizado por CYP3A4 y está contraindicado si se usa junto con inhibidores de dicha isoenzima. Entre los efectos secundarios notificados están diarrea, vómitos, dolor abdominal y hepatotoxicidad. Dicho fármaco en Estados Unidos está en fase de valoración de riesgo y estrategia de mitigación por parte de la FDA.

MIPOMERSEN SÓDICO. El mipomersen, oligonucleótido con hebra no codificante, inhibe la síntesis de apoB-100. En Estados Unidos se ha aprobado su uso como agregado de fármacos hipolipemiantes y la dieta para individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota. La dosis recomendada es 1 ml de solución que tenga 200 mg/ml; inyectados por vía subcutánea una vez por semana. Entre los efectos frecuentes están reacciones en el sitio de inyección, un cuadro similar al resfriado, cefalea e incremento en el nivel de enzimas hepáticas. Dicho fármaco está en fase de valoración de riesgos y estrategia de mitigación por parte de la FDA en Estados Unidos.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 32 Histamina, bradicinina y sus antagonistas

La histamina es un mediador importante de la inflamación, anafilaxia y secreción de ácido gástrico; además, la histamina desempeña la función de neurotransmisor. La comprensión de los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de la histamina se ha incrementado con el desarrollo de un subtipo específico de antagonistas de los receptores y mediante la clonación de cuatro receptores para la histamina. Los antagonistas competitivos de los receptores H_1 se utilizan en el tratamiento de las alergias, urticaria, reacciones anafilácticas, náusea, cinetosis, insomnio y en algunos síntomas de asma. Los antagonistas de los receptores H_2 son eficaces para reducir la secreción de ácido gástrico. La bradicinina es un péptido con efectos cardiovasculares, similares a los producidos por la histamina y que desempeña funciones importantes en la inflamación y nocicepción.

HISTAMINA

La histamina es una molécula hidrófila que consiste de un anillo imidazol y un grupo amino conectado mediante un grupo etileno, la cual se biosintetiza a partir de una molécula de histidina a través de descarboxilación (figura 32-1). Los cuatro receptores de la histamina, que son receptores acoplados a proteína G (p. ej., PCR) pueden activarse de manera diferencial por análogos de la histamina y son inhibidos por antagonistas específicos (cuadro 32-1).

DISTRIBUCIÓN Y BIOSÍNTESIS

DISTRIBUCIÓN. Todos los tejidos de mamíferos contienen histamina en cantidades que varían de < 1 a > 100 μg/g. Las concentraciones en plasma y en otros líquidos corporales generalmente son muy bajas, pero el líquido cefalorraquídeo del ser humano contiene cantidades significativas. La concentración de histamina es en particular elevada en tejidos que contienen una gran cantidad de células cebadas, como la piel, mucosa bronquial y mucosa intestinal.

SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y METABOLISMO. La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina, por acción de la enzima L-histidina descarboxilasa (figura 32-1). Los basófilos y las células cebadas sintetizan histamina y la almacenan en gránulos secretores. En el gránulo secretor a un pH cercano a 5.5, la histamina se carga positivamente y forma un complejo iónico con grupos ácidos de carga negativa con otros constituyentes del gránulo, principalmente proteasas y heparina o proteoglucanos de sulfato de condroitina. La tasa de recambio de la histamina en los gránulos secretores es lenta. Los sitios diferentes a las células cebadas en donde se forma histamina incluyen la epidermis, mucosa gástrica, neuronas en el sistema nervioso central (SNC) y células en degeneración o en tejidos con rápido crecimiento. El recambio es rápido en estos sitios diferentes a las células cebadas, porque la histamina se libera continuamente en lugar de almacenarse. Los sitios diferentes a las células cebadas en donde se produce histamina contribuyen de manera significativa a la expresión diaria de metabolitos de histamina en la orina. Como la L-histidina descarboxilasa es una enzima inducible, la capacidad de formación de histamina en tales sitios es objeto de regulación. La histamina que se ingiere se metaboliza con rapidez y sus metabolitos se eliminan a través de la orina.

LIBERACIÓN Y FUNCIÓN DE LA HISTAMINA ENDÓGENA

La histamina se libera de los gránulos de almacenamiento como consecuencia de la interacción de antígenos con inmunoglobulina E (IgE) en la superficie de las células cebadas. La histamina desempeña una función central en la hipersensibilidad inmediata y en las respuestas alérgicas. Las acciones de la histamina en el músculo liso bronquial y vasos sanguíneos explican muchos de los síntomas de la respuesta alérgica. Además, algunos fármacos actúan directamente en las células cebadas para liberar histamina, causando efectos indeseables. La histamina tiene una función importante en la regulación de la secreción de ácido gástrico y también modula la liberación de neurotransmisores.

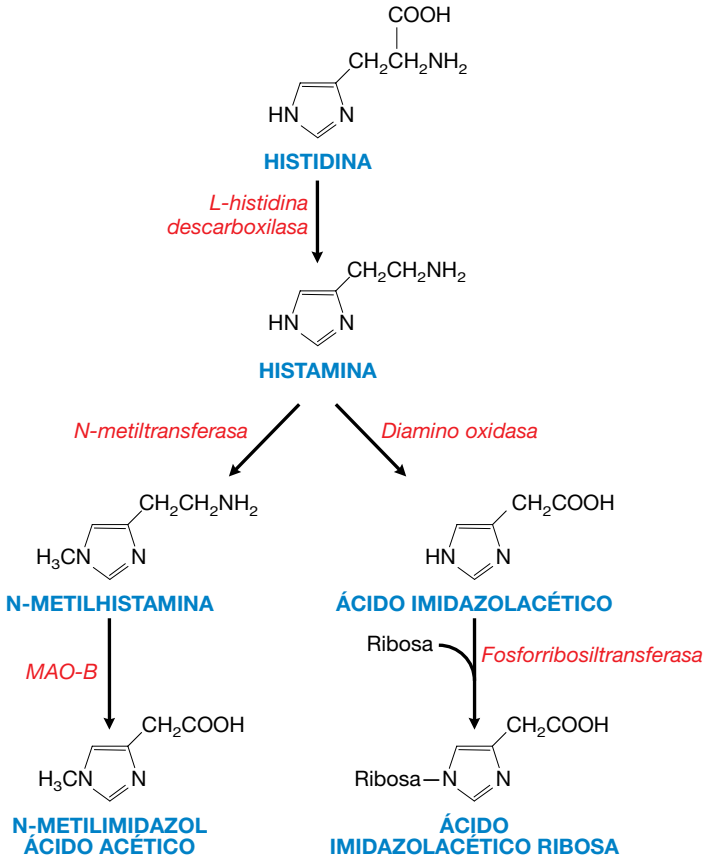


Figura 32-1 *Síntesis y metabolismo de la histamina en seres humanos.* La histamina se sintetiza a partir de la histidina por descarboxilación. La histamina se metaboliza a través de dos vías, predominantemente por metilación del anillo seguida de desaminación oxidativa (*lado izquierdo de la figura*) y de forma secundaria, por desaminación oxidativa y después por conjugación con ribosa. Estos metabolitos tienen poca o ninguna actividad y se excretan en la orina. Las mediciones de *N*-metilhistamina urinaria permiten un índice fiable de producción de histamina. El aumento falso de las concentraciones de histamina en orina se origina por bacterias en las vías genitourinarias que pueden descarboxilar histidina. MAO, monoaminooxidasa.

PARTICIPACIÓN EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICAS. Las principales células efectoras en las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las células cebadas y basófilos. Como parte de la respuesta alérgica ante un antígeno, se producen anticuerpos IgE, los cuales se unen a las superficies de la célula cebada y basófilos a través de receptores F_c específicos, de alta afinidad. Este receptor, FcεRI, consiste de cadenas α, β y dos cadenas γ (capítulo 35). Los antígenos se unen a las moléculas de IgE y a través de FcεRI activan vías de señalización en las células cebadas o basófilos en las que participan las tirosina cinasas y la fosforilación subsiguiente de múltiples sustratos proteínicos en 5 a 15 s después del contacto con antígenos. Estos eventos finalmente desencadenan la exocitosis del contenido de los gránulos secretores.

LIBERACIÓN DE OTROS AUTACOIDES. La estimulación de los receptores de Ig también causa la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), lo que ocasiona la producción de mediadores por parte del hospedador, que incluye factor activador de las plaquetas (PAF) y metabolitos del ácido araquidónico como leucotrienos C_4 y D_4, con contracción del músculo liso del árbol bronquial.

LIBERACIÓN DE HISTAMINA POR FÁRMACOS, PÉPTIDOS, VENENOS Y OTRAS SUSTANCIAS. Muchos compuestos, lo que incluye un gran número de sustancias terapéuticas, estimulan la liberación de histamina de las células cebadas, directamente o sin sensibilización previa. Las respuestas son de corta duración y es más probable que ocurran después de inyecciones intravenosas de ciertas categorías de sustancias. La tubocurarina, succinilcolina, morfina, algunos antibióticos, medios de contraste radiológico y ciertos carbohidratos utilizados como expansiones del plasma

Cuadro 32-1

Características de los receptores de histamina.

	H_1	H_2	H_3	H_4
Acoplamiento a proteínas G (segundo mensajero)	$G_{q/11}$ (↑ Ca^{2+}; ↑ NO y ↑ cGMP)	G_s (↑ cAMP)	$G_{i/o}$ (↓ cAMP; ↑ MAPK)	$G_{i/o}$ (↓ cAMP; ↑ Ca^{2+})
Distribución	Músculo liso, células endoteliales, SNC	Células gástricas parietales, músculo cardiaco, células cebadas, SNC	CNS: presináptico	Células de origen hematopoyético
Agonista representativo	2-CH_3-histamina	Amtamina	(*R*)-α-CH_3-histamina	4-CH_3-histamina
Antagonista representativo	Clorfeniramina	Ranitidina	Tiprolisant	JNJ7777120

cAMP, AMP cíclico; cGMP, GMP cíclico; SNC, sistema nervioso central; MAPK; MAP cinasa; NO, óxido nítrico.

también pueden desencadenar la respuesta. El fenómeno es de preocupación clínica y puede explicar las acciones anafilactoides inesperadas. Los polipéptidos básicos a menudo son liberadores eficaces de histamina y en un intervalo limitado, su potencia por lo general se incrementa con el número de grupos básicos. Por ejemplo, la bradicinina es un mal liberador de histamina, mientras que la calidina (lis-bradicinina) y la sustancia P, que poseen más aminoácidos de carga positiva, tiene mayor actividad. Algunos venenos, como el de la avispa, contienen péptidos potentes para la liberación de histamina. Los polipéptidos básicos liberados con la lesión hística constituyen un estímulo fisiopatológico para la secreción de células cebadas y basófilos.

En pocos segundos después de la inyección intravenosa de un liberador de histamina, el sujeto experimenta sensación urente y prurito. Este efecto es más notable en las palmas de las manos y en la cara, piel cabelluda y oídos, y pronto se acompaña de una sensación de calor intenso. El eritema cutáneo y los cambios de coloración se diseminan con rapidez a lo largo del tronco. Disminuye la presión arterial, se incrementa la frecuencia cardiaca y el sujeto refiere cefalea. Después de unos cuantos minutos, se recupera la presión arterial y suelen aparecer habones en la piel. Con frecuencia también ocurren dolor abdominal, cólico, náusea, hipersecreción de ácido y broncoespasmo moderado. Las sustancias que liberan histamina no agotan la histamina en los tejidos diferentes a células cebadas.

INCREMENTO DE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS CEBADAS Y BASÓFILOS Y TUMORES CARCINOIDES GÁSTRICOS. En la urticaria pigmentosa (mastocitosis cutáneas), las células cebadas se agregan en la porción superior del corión y dan origen a lesiones cutáneas pigmentadas que causan escozor cuando son portadas. En la mastocitosis sistémica, la proliferación excesiva de células cebadas también se encuentra en otros órganos. Los pacientes con estos síndromes sufren un grupo de signos y síntomas atribuibles a la liberación excesiva de histamina, lo que incluye urticaria, dermatografismo, prurito, cefalea, debilidad, hipotensión, rubor facial y diversos efectos gastrointestinales (GI) como diarrea o ulceración péptica. Los tumores carcinoides gástricos secretan histamina, que explican los episodios de vasodilatación como parte del dermatografismo.

SECRECIÓN DE ÁCIDO GÁSTRICO. La histamina actúa en los receptores H_2 y es un secretagogo potente de jugo gástrico, desencadenando una secreción copiosa de ácido de las células parietales (figura 45-1); también incrementa la producción de pepsina y de factor intrínseco. La secreción de ácido gástrico de las células parietales también es causada por la estimulación del nervio vago y de la gastrina, una hormona entérica. Sin embargo, la histamina es el mediador fisiológico dominante de la secreción de ácido; el antagonismo de los receptores H_2 evita la secreción de ácido en respuesta a la histamina y también inhibe las respuestas de la gastrina y la estimulación vagal (capítulo 45).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Las neuronas que contienen histamina controlan funciones homeostáticas y encefálicas superiores, lo que incluye la regulación del ciclo vigilia-sueño, ritmos circadianos y de alimentación, inmunidad, aprendizaje, memoria, consumo de líquidos y temperatura corporal. Sin embargo, no se ha vinculado ninguna enfermedad en seres humanos directamente con la disfunción del sistema encefálico de histamina. La histamina, histidina descarboxilasa, las enzimas que metabolizan histamina y los receptores H_1, H_2 y H_3 se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, aunque no de manera uniforme. Los receptores H_1 se asocian con células neuronales y no neuronales y se concentran en regiones que controlan las funciones neuroendocrinas, la conducta y el estado nutricional. La distribución de receptores H_2 es más consistente con proyecciones histamina eficaz que con los receptores H_1, lo que sugiere que median muchas acciones postsinápticas de la histamina. Los receptores H_3 también

se concentran en áreas que se sabe reciben proyecciones histaminérgicas, consistentes con su función como autorreceptores presinápticos. La histamina inhibe el apetito e incrementa el estado de alerta a través de receptores H_1.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

ACOPLAMIENTO RECEPTOR-EFECTOR Y MECANISMO DE ACCIÓN. Los receptores de histamina son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que se acoplan a un sistema de segundo mensajero y producen efectos como se menciona en el cuadro 32-1.

Los receptores H_3 y H_4 tienen más afinidad por la histamina que por lo receptores H_1 y H_2. La activación de los receptores H_3 también puede activar la MAP cinasa e inhibir el intercambiador de Na^+/H^+; la activación de los receptores H_4 moviliza el Ca^{2+} almacenado en algunas células. La activación de los receptores H_1 en el endotelio vascular estimula eNOS para la producción de óxido nítrico (NO), el cual difunde hacia las células de músculo liso cercanas para incrementar las concentraciones de cGMP y causar relajación. La estimulación de los receptores H_1 en el músculo liso ocasiona movilización de Ca^{2+} y causa contracción, mientras que la activación de los receptores H_2 en las mismas células de músculo liso se acompaña de acumulación de cAMP a través de G_s, con activación de PKA y por tanto de relajación. La definición farmacológica de los receptores H_1, H_2 y H_3 es clara porque se cuenta con agonistas y antagonistas relativamente específicos. Sin embargo, el receptor H_4 muestra una homología de 35 a 40% con las isoformas del receptor H_3, lo que hace más difícil diferenciarlo desde el punto de vista farmacológico. Se han desarrollado varios compuestos no imidazoles que son selectivos para los antagonistas H_3 y ahora existen varios antagonistas selectivos H_4. La 4-metilhistamina y dimaprit, antes identificados como agonistas H_2 específicos, en realidad son potentes agonistas H_4.

RECEPTORES H_1 Y H_2. Los receptores H_1 y H_2 se encuentran ampliamente distribuidos en la periferia y en el SNC. La histamina causa prurito y estimula la secreción de la mucosa nasal. Causa contracción de diversos tipos de músculo liso, como los que se encuentran en bronquios e intestino, pero causa notable relajación de otros, lo que incluye los vasos sanguíneos de pequeño calibre. La histamina también es un estímulo potente para la secreción de ácido gástrico. Otros efectos menos notables incluyen la formación de edema y la estimulación de las terminales nerviosas sensitivas. La broncoconstricción y contracción del intestino son mediadas por receptores H_1. La secreción gástrica es consecuencia de la activación de los receptores H_2. Algunas respuestas, como la dilatación vascular, son mediadas por la estimulación de los receptores H_1 y H_2.

RECEPTORES H_3 Y H_4. Los receptores H_3 se expresan principalmente en el SNC, en especial en los núcleos basales, hipocampo y corteza cerebral. Los receptores H_3 funcionan como autorreceptores en las neuronas histaminérgicas, inhiben la liberación de histamina y modulan la liberación de otros neurotransmisores. Los receptores H_3 tienen actividad constitutiva elevada y la liberación de histamina presenta inhibición tónica. Los agonistas inversos reducen la activación del receptor e incrementan la liberación de histamina de las neuronas histaminérgicas. Los agonistas H_3 favorecen el sueño y de esta forma, tales antagonistas favorecen el estado de vigilia. Los receptores H_4 se encuentran principalmente en los eosinófilos, celulas dendríticas, células cebadas, monocitos, basófilos y linfocitos T pero también se han encontrado en el tubo digestivo, fibroblastos dérmicos, SNC y neuronas aferentes sensitivas primarias. La activación de los receptores H_4 se ha asociado con inducción del cambio de la forma celular, quimiotaxis, secreción de citocinas y regulación descendente de las moléculas de adhesión, lo que sugiere que los antagonistas H_4 pueden ser inhibidores útiles de las respuestas inflamatoria y alérgica.

REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN POR RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA. La estimulación de los receptores H_2 incrementa el cAMP y ocasiona inhibición por retroalimentación negativa de la liberación de histamina de células cebadas y basófilos, mientras que la activación de los receptores H_3 y H_4 tiene el efecto opuesto al disminuir el cAMP celular. La activación de receptores H_3 presinápticos también causa inhibición de la liberación de histamina por las neuronas histaminérgicas.

APARATO CARDIOVASCULAR. La histamina causa dilatación de los vasos de resistencia, incrementa la permeabilidad capilar y reduce la presión arterial sistémica. En algunos lechos vasculares, la histamina causa constricción venosa, lo que contribuye a la extravasación de líquidos y formación de edema al nivel de capilares y vénulas poscapilares.

Vasodilatación. Éste es el efecto vascular más importante de la histamina en seres humanos. Los receptores H_1 tienen una mayor afinidad por la histamina y causan activación de eNOS dependientes de Ca^{2+} en las células endoteliales; el NO difunde al músculo liso vascular, con incremento del cGMP (cuadro 32-1) ocasionando vasodilatación rápida y de duración corta. Por el contrario, la activación de los receptores H_2 en el músculo liso vascular estimula la vía de cAMP -PKA, ocasionando dilatación que se desarrolla con mayor lentitud y de forma más sostenida. Como consecuencia, los antagonistas H_1 contrarrestan de manera eficaz la respuesta vasodilatadora de los vasos de pequeño calibre para reducir las concentraciones de histamina, pero sólo amortiguan la fase inicial de una respuesta más duradera a concentraciones más elevadas de la amina.

Incremento de la permeabilidad capilar. El efecto de la histamina en los vasos de pequeño calibre ocasiona la salida de proteínas plasmáticas y líquido hacia el espacio extracelular con incremento del flujo linfático, lo que ocasiona edema. Los receptores H_1 en las células endoteliales son los principales mediadores de esta respuesta; se desconoce la participación de los receptores H_2.

Triple respuesta de Lewis. Si se inyecta histamina por vía intradérmica, se desencadena un fenómeno característico conocido como *triple respuesta*, que consiste de:

- Eritema localizado alrededor del sitio de la inyección, que aparece en unos cuantos segundos y con duración máxima de casi 1 min.
- Área de enrojecimiento que se extiende 1 cm más allá del punto original y que se desarrolla con mayor lentitud.
- Un habón o área de hinchazón identificable en 1 a 2 min en el sitio de la inyección.

El área del eritema inicial (de unos cuantos milímetros) es consecuencia de la vasodilatación directa ocasionada por la histamina (producción de NO mediada por receptores H_1), el área de enrojecimiento se debe a la estimulación de los reflejos axónicos, inducidos por histamina, que causa vasodilatación indirecta; el habón refleja la capacidad de la histamina para incrementar la permeabilidad capilar (formación de edema).

Corazón. La histamina afecta la contractilidad cardiaca y los eventos eléctricos de forma directa. Incrementa la fuerza de contracción del músculo auricular y ventricular al favorecer la entrada de calcio y acelera la frecuencia cardiaca al incrementar la despolarización diastólica en el nódulo sinoauricular (SA). De manera directa disminuye la conducción auriculoventricular (AV) para incrementar la automaticidad y en dosis elevadas desencadena arritmias. La conducción a veces es más lenta, lo que se debe principalmente a los receptores H_1, mientras que otros efectos son atribuibles en gran medida a los receptores H_2 y a la acumulación de cAMP. Los efectos cardiacos directos de la histamina administrada por vía intravenosa son ocultados por los reflejos de los barorreceptores por la reducción de la presión arterial.

MÚSCULO LISO EXTRAVASCULAR. La histamina causa contracción directa o, con menos frecuencia, causa la relajación de diversos tipos de músculo liso extravascular. La contracción se debe a la activación de los receptores H_1 en el músculo liso para incrementar el Ca^{2+} intracelular y la relajación se debe principalmente a la activación de los receptores H_2. Aunque la influencia espasmógena de los receptores H_1 es predominante en el músculo bronquial del ser humano, también se observa función dilatadora de los receptores H_2. Así, el broncoespasmo inducido por histamina *in vitro* puede potenciarse ligeramente por el antagonismo de los receptores H_2.

TERMINALES NERVIOSAS PERIFÉRICAS. La histamina estimula diversas terminales nerviosas y sensitivas. En la epidermis causa prurito; en la dermis desencadena dolor que en ocasiones se acompaña de prurito.

CHOQUE HISTAMÍNICO. La histamina administrada en grandes dosis o liberada durante un anafilaxia sistémica causa una reducción grave y progresiva de la presión arterial. Conforme ocurre dilatación de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, se retienen grandes cantidades de sangre, se incrementa la permeabilidad vascular y se escapa plasma de la circulación. De manera similar al estado de choque quirúrgico o traumático, estos efectos disminuyen el volumen sanguíneo eficaz, se reduce el retorno venoso y disminuye en gran medida el gasto cardiaco.

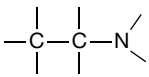
TOXICIDAD POR HISTAMINA POR INGESTIÓN. En el envenenamiento por alimentos, por peces escombroides contaminados, por ejemplo el atún, la histamina es la toxina causante. Los síntomas incluyen náusea, vómito, cefalea, rubor facial y diaforesis intensos. La toxicidad por histamina también puede observarse después de beber vino tinto en personas que tienen disminución de la capacidad para degradar la histamina. Los síntomas de envenenamiento por histamina pueden suprimirse con la administración de antagonistas H_1.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1

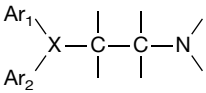
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Todos los "antagonistas" de los receptores H_1 disponibles en realidad son agonistas inversos (capítulo 3) que reducen la actividad constitutiva del receptor y compiten con la histamina. Al nivel de los tejidos, el efecto es proporcional con la ocupación de receptores por antihistamínicos. La mayor parte de los antagonistas H_1 tienen acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas similares. Sus efectos son predecibles en gran medida por el conocimiento de las consecuencias de la activación de los receptores H_1 por la histamina.

Al igual que la histamina, muchos antagonistas H_1 contienen un radical etilamina sustituido.



A diferencia de la histamina, que tiene un grupo amina primario y un solo anillo aromático, la mayor parte de los antagonistas H_1 tiene un grupo amina terciario unido por una cadena de dos o tres átomos unidos a dos sustitutos aromáticos, con una fórmula general



donde Ar representa un arilo y X corresponde a un átomo de nitrógeno o carbono o bien, una unión –C–O-éter con una cadena lateral β-aminoetilo. En ocasiones se forman puentes entre los anillos aromáticos, como los derivados tricíclicos o bien, la etil amina podría ser parte de la estructura anular.

EFECTOS EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS

Músculo liso. Los antagonistas H_1 inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina y, en cierto grado, los efectos vasodilatadores más rápidos mediados por la activación de los receptores H_1 en las células endoteliales (síntesis de una liberación de NO y de otros mediadores).

Permeabilidad capilar. Los antagonistas H_1 bloquean con gran potencia el incremento en la permeabilidad capilar y la formación de edema y habones causada por la histamina.

Eritema y prurito. Los antagonistas H_1 suprimen la acción de la histamina en las terminales nerviosas, lo que incluye el componente de eritema de triple respuesta y el prurito causado por la inyección intradérmica.

Glándulas exocrinas. Los antagonistas H_1 no causan supresión de la secreción gástrica. Sin embargo, las propiedades antimuscarínicas de muchos antagonistas H_1 pueden contribuir a disminuir la secreción en glándulas con inervación colinérgicas y a reducir la secreción continua por ejemplo, en el aparato respiratorio.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata: anafilaxia y alergia. Durante las reacciones de hipersensibilidad, la histamina es uno de los muchos autacoides potentes liberados y su contribución relativa a la aparición de síntomas varía ampliamente con la especie y con el tejido. La protección brindada por los antagonistas H_1 varía en consecuencia. En seres humanos, la formación de edema y prurito se suprimen de manera eficaz. También se antagonizan otros efectos como la hipotensión.

Sistema nervioso central. Los antagonistas H_1 de primera generación pueden estimular y deprimir el SNC. La estimulación en ocasiones se encuentra en pacientes que reciben dosis convencionales; se tornan inquietos, nerviosos e incapaces de dormir. La excitación central también es una característica notable de la sobredosis, la cual a menudo culmina en convulsiones, en particular en lactantes. Por otra parte, la depresión central suele acompañar a las dosis terapéuticas de los antagonistas H_1 antiguos. Son comunes manifestaciones como disminución del estado de alerta, prolongación de los tiempos de reacción y somnolencia. La susceptibilidad y las respuestas a los fármacos individuales varían entre los pacientes. Las etanolaminas (p. ej., difenhidramina) son en particular propensas a producir sedación. Por la sedación que ocasionan los antihistamínicos de primera generación, los fármacos pueden no tolerarse ni utilizarse con seguridad en muchos pacientes, con excepción de la administración al ir a la cama por la noche. Incluso de esta forma, los pacientes pueden experimentar una "resaca" por antihistamínicos en la mañana, que ocasiona sedación con o sin alteración psicomotora. Los antagonistas H_1 de segunda generación "no sedantes" no cruzan la barrera hematoencefálica de manera apreciable; sus efectos sedantes son similares a los del placebo.

Muchos fármacos antipsicóticos son antagonistas de los receptores H_1 y H_2, pero no está claro si tal propiedad participa en los efectos antipsicóticos de estos fármacos. La *clozapina* es un antipsicótico atípico, el cual es un antagonista H_1 eficaz y un antagonista H_3 débil, pero es agonista de los receptores H_4 en la rata. La actividad antagonista H_1 de los antipsicóticos típicos y atípicos explica los efectos de estos fármacos para causar incremento de peso.

Efectos anticolinérgicos. Muchos antagonistas H_1 de primera generación tienden a inhibir las respuestas a la acetilcolina mediada por receptores muscarínicos, lo que puede manifestarse durante su uso clínico. Algunos antagonistas H_1 también pueden utilizarse en el tratamiento de la cinetosis (capítulos 9 y 46), tal vez como consecuencia de sus propiedades anticolinérgicas. La prometazina quizá tenga la actividad antagonista muscarínica más potente entre estos fármacos y es el antagonista H_1 más eficaz en el tratamiento de la cinetosis. Los antagonistas H_1 de segunda generación no tienen efecto en los receptores muscarínicos.

Efecto anestésico local. Algunos antagonistas H_1 tienen actividad anestésica local y unos cuantos son más potentes que la procaína. La prometazina es especialmente activa. Sin embargo, la concentración necesaria para este efecto es mucho más elevada que para antagonizar las interacciones de la histamina con sus receptores.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Los antagonistas H_1 se absorben bien en el tubo digestivo. Después de la administración oral alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 h y los efectos por lo general duran 4 a 6 h; sin embargo, parte del fármaco tiene actividad

más prolongada (cuadro 32-2). La difenhidramina, administrada por vía oral, alcanza concentraciones máximas en sangre en alrededor de 2 h y permanece ahí otras 2 h, después cae exponencialmente, con una semivida de eliminación plásmática de 4 a 8 h. El fármaco se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, incluido el SNC. Pequeñas cantidades o nada del fármaco se excretan sin cambios en la orina; la mayor parte aparece como metabolitos. Las concentraciones máximas de estos fármacos en la piel pueden persistir después de la disminución de las concentraciones plasmáticas. Así, la inhibición de las respuestas de "roncha y eritema" a la inyección intradérmica de la histamina o del alérgeno pueden persistir por ≥ 36 horas después del tratamiento, incluso cuando las concentraciones plasmáticas son bajas. Al igual que otros fármacos que se metabolizan ampliamente, los antagonistas H_1 se eliminan con mayor rapidez en niños que en adultos y con mayor lentitud en individuos con hepatopatía. Los antagonistas de los receptores H_1 también inducen a los CYP hepáticos y por tanto pueden facilitar su propio metabolismo.

La loratadina es un antagonista H_1 de segunda generación que se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y se metaboliza en el hígado a metabolitos activos a través de CYP. En consecuencia, el metabolismo de la loratadina puede verse afectado por otros fármacos que compiten por CYP. Los otros antagonistas H_1 de segunda generación que se co-

Cuadro 32-2

Preparaciones y dosificación de antagonistas representativos de los receptores H_1.[a]

CLASE y NOMBRE GENÉRICO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (horas)[b]	PREPARACIONES[c]	DOSIS ÚNICA (adultos)
Fármacos de primera generación			
Dibenzoxepinas tricíclicas			
Clorhidrato de doxepina	6 a 24	O, L, T	10 a 150 mg
Etanolaminas			
Maleato de carbinoxamina	3 a 6	O, L	4 a 8 mg
Fumarato de clemastina	12	O, L	1.34 a 2.68 mg
Clorhidrato de difenhidramina	12	O, L, I, T	25 a 50 mg
Dimenhidrinato[e]	4 a 6	O, L, I	50 a 100 mg
Etilendiaminas			
Maleato de pirilamina	4 a 6	O, L, T	25 a 50 mg
Clorhidrato de tripelenamina	4 a 6	O	25 a 50 mg, 100 mg (SR)
Citrato de tripelenamina	4 a 6	L	37.5 a 75 mg
Alquilaminas			
Maleato de clorfeniramina	24	O, L, I	4 mg, 5 a 20 mg (I) 8 a 12 mg (SR)
Maleato de bromofeniramina	4 a 6	O, L, I	4 mg, 5 a 20 mg (I) 8 a 12 mg (SR)
Piperazinas			
Clorhidrato hidroxizina	6 a 24	O, L, I	25 a 100 mg
Pamoato de hidroxizina	6 a 24	O, L	25 a 100 mg
Clorhidrato de ciclizina	4 a 6	O	50 mg
Lactato de ciclizina	4 a 6	I	50 mg
Clorhidrato de meclizina	12 a 24	O	12.5 a 50 mg
Fenotiazinas			
Clorhidrato de prometazina	4 a 6	O, L, I, S	12.5 a 50 mg
Piperidinas			
Clorhidrato de ciproheptadina[f]	4 a 6	O, L	4 mg
Tartato de fenindamina	4 a 6	O	25 mg

(*continúa*)

Cuadro 32-2

Preparaciones y dosificación de antagonistas representativos de los receptores H_1[a] (*continuación*).

CLASE y NOMBRE GENÉRICO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (horas)[b]	PREPARACIONES[c]	DOSIS ÚNICA (adultos)
Fármacos de segunda generación			
Tricíclicos			
Dibenzoxepinas	6 a 8	T	Una gota en cada ojo
Clorhidrato de olopatidina	6 a 8	T	Dos atomizaciones por narina
Alquilaminas			
Acrivastina[d]	6 a 8	O	8 mg
Piperazinas			
Clorhidrato de cetirizina[d]	12 a 24	O	5 a 10 mg
Clorhidrato de levocetirizina	12 a 24	O	2.5 a 5 mg
Ftalazinonas			
Clorhidrato de azelastina[d]	12 a 24	T	Dos atomizaciones por narina
Piperidinas			
Clorhidrato de levocabastina	6 a 12	T	Una gota en cada ojo
Fumarato de cetotifeno	8 a 12	T	Una gota en cada ojo
Loratadina	24	O, L	10 mg
Desloratadina	24	O	5 mg
Ebastina	24	O	10 a 20 mg
Mizolastina	24	O	10 mg
Clorhidrato de fexofenadina	12 a 24	O	60 a 180 mg

[a] Para una revisión sobre las fenotiazinas, véase el capítulo 16.
[b] La duración de acción de los antihistamínicos H_1 por valoración objetiva de la supresión de síntomas inducidos por alérgenos o por histamina es más prolongada de la esperada por la medición de las concentraciones plasmáticas o las cifras de semivida de eliminación terminal.
[c] Las preparaciones están diseñadas como sigue: O, sólidos orales; L, líquidos orales; I, inyectable; S, supositorios; SR, liberación sostenida; T, tópico. Muchos antagonistas de los receptores H_1 también se encuentran disponibles en preparaciones que contienen varios fármacos.
[d] Tiene efectos sedantes leves.
[e] El dimenhidrinato es una combinación de difenhidramina y 8-cloroteofilina en proporciones equimoleculares.
[f] También posee propiedades antiserotoninérgicas.

mercializaban con anterioridad, *terfenadina* y *astemizol* también se convierten a metabolitos activos a través de CYP. Se encontró que ambos fármacos, en casos poco comunes, podrían inducir un tipo de arritmia potencialmente letal, la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*), cuando se altera su metabolismo, como en casos de hepatopatía o cuando se consumen fármacos que inhiben a la familia de CYP3A (capítulo 29). Esto ocasionó su retiro del mercado. El metabolito activo de la terfenadina, la fexofenadina, es su sustituto. La fexofenadina carece de los efectos secundarios tóxicos de la terfenadina, no es sedante y conserva las propiedades antialérgicas del compuesto original. Otro antihistamínico desarrollado utilizando esta estrategia es la *desloratadina*, un metabolito activo de la loratadina. La cetirizina, loratadina y fexofenadina se absorben bien y se excretan principalmente en su forma no metabolizadas. La cetirizina y loratadina se excretan principalmente a través de la orina, mientras que la fexofenadina se excreta principalmente en las heces. La levocetirizina es un enantiómero activo de la cetirizina.

USOS TERAPÉUTICOS

Los antagonistas H_1 se utilizaron para el tratamiento de varias reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las propiedades centrales de algunos de estos fármacos también les confieren utilidad terapéutica para la supresión de la cinetosis o para la sedación.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS. Los antagonistas H_1 se utilizan en tipos agudos de alergia que se manifiestan con síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis. Sus efectos se limitan a la supresión de los síntomas atribuibles a la libe-

ración de histamina por reacciones de antígeno-anticuerpo. En el asma bronquial, los agonistas de la histamina tienen eficacia limitada y no se utilizan como única medida terapéutica (capítulo 36). En el tratamiento de la anafilaxia sistémica, donde tienen importancia otros autacoides diferentes a la histamina, la base del tratamiento es la *epinefrina*; los agonistas de la histamina sólo tienen una participación secundaria y auxiliar. Lo mismo es cierto para los casos de edema grave, en el cual el edema laríngeo constituye una amenaza para la vida.

Ciertas dermatosis alérgicas responden favorablemente a los antagonistas H_1. El beneficio es más notable en la urticaria aguda. El angioedema también responde al tratamiento con antagonistas H_1, pero debe hacerse énfasis en la importancia fundamental de la epinefrina en casos de crisis grave, en especial en el edema laríngeo que puede poner en riesgo la vida (capítulo 12). Los antagonistas H_1 son de utilidad en el tratamiento del prurito. Se ha obtenido cierto alivio en muchos pacientes con dermatitis atópica y de contacto (aunque los corticoesteroides tópicos son más eficaces) y en trastornos diversos como picaduras de insecto y contacto con hiedra venenosa. Las lesiones edematosas y urticariformes de la enfermedad del suero responden a los antagonistas H_1, pero a menudo no ceden los síntomas de fiebre y artralgias.

RESFRIADO COMÚN. Los antagonistas H_1 no son de utilidad en el tratamiento del resfriado común. El efecto anticolinérgico débil de los antiguos fármacos tendían a reducir la rinorrea, pero ese efecto secante era más nocivo que beneficioso, además de que inducían somnolencia.

CINETOSIS, VÉRTIGO Y SEDACIÓN. La escopolamina, un antagonista muscarínico, administrado por vía oral, parenteral o transgénica es el fármaco más eficaz para la profilaxis y tratamiento de la cinetosis. Algunos antagonistas H_1 son útiles para casos leves y tienen pocos efectos secundarios. Estos fármacos incluyen dimenhidrinato y piperazinas (p. ej., ciclizina, meclizina). La prometazina es una fenotiazina que es más potente y eficaz; sus propiedades antieméticas pueden ser de utilidad para reducir el vómito, pero una desventaja es su pronunciada acción sedante. Siempre que sea posible, los fármacos deben administrarse alrededor de 1 h antes del movimiento esperado. El tratamiento después del inicio de la náusea y vómito rara vez es benéficioso. Algunos antagonistas H_1, sobre todo dimenhidrinato y meclizina a menudo son útiles en el tratamiento de la náusea y vómito después de la quimioterapia o radioterapia por neoplasias; sin embargo, se cuenta con otro fármaco antiemético más eficaz (p. ej., antagonistas de 5-HT_3) (capítulo 46). La difenhidramina puede antagonizar el efecto extrapiramidal causado por las fenotiazinas (capítulo 16). La tendencia de algunos antagonistas de los receptores H_1 para producir somnolencia ha llevado a su utilización como hipnóticos. Los antagonistas H_1, sobre todo difenhidramina, a menudo están presentes en varios remedios de venta sin receta para el insomnio. Las actividades sedantes y ansiolíticos leves de la hidroxizina contribuyen a su uso como ansiolítico débil.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto secundario más frecuente en los antagonistas H_1 de primera generación es la sedación. El consumo simultáneo de alcohol o de otros depresores del SNC produce un efecto aditivo que afecta la capacidad motora. Otros efectos indeseables de tipo central incluyen mareo, tinnitus, lasitud, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopia, euforia, nerviosismo, insomnio y temblor. Otros efectos secundarios incluyen pérdida del apetito, náusea, vómito, molestias epigástricas, estreñimiento o diarrea. Tomar el fármaco con los alimentos puede reducir la incidencia de tales síntomas. Los antagonistas H_1 como la ciproheptadina pueden incrementar el apetito y ocasionar aumento de peso. Otros efectos secundarios, por las acciones antimuscarínicas de algunos antagonistas H_1 de primera generación, incluyen resequedad de boca y de las vías respiratorias (que en ocasiones induce tos), retención urinaria, polaquiuria y disuria. Estos efectos no se observan con los antagonistas de segunda generación.

La dermatitis alérgica es un trastorno común; otras reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre medicamentosa y fotosensibilización. Las complicaciones hematológicas como leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica son poco comunes. Como los antihistamínicos H_1 cruzan la placenta, se recomienda precaución para mujeres que están embarazadas o que podrían embarazarse. Varios antihistamínicos (p. ej., azelastina, hidroxizina, fexofenadina) tienen efectos teratógenos en estudios en animales, mientras que otros (p. ej., clorfenidramina, difenhidramina, cetirizina, loratadina) no tienen tales efectos. Los antihistamínicos pueden excretarse en pequeñas cantidades en leche materna y los antihistamínicos de primera generación que se administran a madres que se encuentran alimentando al seno materno pueden causar síntomas en los lactantes que se alimentan de esta forma, lo que incluye irritabilidad, somnolencia o depresión respiratoria.

En el envenenamiento agudo con antagonistas H_1, sus efectos excitadores centrales constituyen el mayor riesgo. El síndrome incluye alucinaciones, excitación, ataxia, incoordinación, atetosis y convulsiones. Las pupilas fijas y dilatadas con eritema facial, acompañado de taquicardias sinusal, retención urinaria, resequedad de boca y fiebre dan origen a un síndrome con notable similitud con el envenenamiento por atropina. En casos extremos, hay coma profundo con colapso cardiorrespiratorio y muerte, por lo general en 2 a 18 h. El tratamiento es sintomático y de sostén.

Indicaciones y problemas en población pediátrica y geriátrica. Aunque se han realizado pocas pruebas clínicas, se recomienda el uso de antihistamínicos de segunda generación para personas de edad avanzada (> 65 años), en especial en aquellos con alteración de la función cognitiva, por los efectos sedantes de anticolinérgicos de los fármacos de primera generación. Los antihistamínicos de primera generación no se recomiendan para su uso en niños porque sus efectos sedantes pueden afectar el aprendizaje y el desempeño escolar. Los fármacos de segunda generación han sido probados por la FDA para su uso en niños y se encuentran disponibles en formulaciones apropiadas de dosis bajas

(p. ej., tabletas de disolución rápida o masticables, y en jarabes). El uso de estos fármacos de venta sin receta y remedios para el resfriado común (que contienen mezclas de antihistamínicos, descongestivos, antitusígenos, expectorantes) en niños pequeños se ha asociado con efectos secundarios graves y defunciones. En el año 2008, la FDA recomendó que no se utilice en niños menores de dos años de edad y los fabricantes afiliados con la *Consumer Healthcare Products Association* etiquetaron de manera voluntaria sus productos con la leyenda "no utilizar en niños menores de cuatro años de edad".

ANTAGONISTAS H_1 DISPONIBLES. Más adelante se resumen los efectos terapéuticos de varios antagonistas H_1, agrupados con base en su estructura química. Las preparaciones representativas se enumeran en el cuadro 32-2.

Dibenzoxepinas tricíclicas (doxepina). La doxepina es el único fármaco en este grupo, que se comercializa como antidepresivo tricíclico (capítulo 16). Es uno de los antagonistas H_1 más potentes y tiene una actividad antagonista H_2 significativa, pero no se traduce en una mayor eficacia clínica. Causa somnolencia y se acompaña con efectos anticolinérgicos. La doxepina es mejor tolerada por pacientes con depresión que en aquellos que no se encuentran deprimidos, en los cuales incluso con dosis pequeñas (p. ej., 20 mg) pueden ocasionar desorientación y confusión.

Etanolaminas (prototipo: difenhidramina). Estos fármacos poseen actividad antimuscarínico significativa y tienen una tendencia pronunciada a inducir sedación. Casi 50% de los individuos tratados en forma aguda con dosis convencionales experimenta somnolencia. Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios GI es baja en este grupo.

Etilendiaminas (prototipo: pirilamina). Éstos incluyen algunos de los antagonistas H_1 más específicos. Aunque sus efectos centrales son relativamente débiles ocurre somnolencia en una proporción notable de pacientes. Los efectos secundarios GI son bastante comunes.

Alquilaminas (prototipo: clorfeniramina). Éstos se encuentran entre los antagonistas H_1 más potentes. Los fármacos están menos propensos a producir somnolencia y son más adecuados para su uso diurno, pero una proporción significativa de pacientes experimenta sedación. Los efectos secundarios incluyen estimulación del SNC y son más comunes que con otros grupos.

Piperazinas de primera generación. El miembro más antiguo de este grupo, la clorciclizina, tiene una acción más prolongada y produce comparativamente menor incidencia de somnolencia. La hidroxizina es un compuesto de acción prolongada que se utiliza ampliamente para alergias cutáneas; su considerable actividad depresora del SNC puede contribuir a su notable acción antipruriginosa. La ciclizina y meclizina se han utilizado principalmente para el tratamiento de la cinetosis, aunque son más eficaces la prometazina y difenhidramina (al igual que la escopolamina, un antimuscarínico).

Piperazinas de segunda generación (cetirizina). La cetirizina es el único fármaco en esta clase. Tiene efectos anticolinérgicos mínimos. También tiene mínima penetración al encéfalo, pero se acompaña de mayor incidencia de somnolencia en comparación con otros antagonistas H_1 de segunda generación. El enantiómero activo, levocetirizina tiene una potencia ligeramente mayor y puede utilizarse a la mitad de la dosis con menos sedación resultante.

Fenotiazinas (prototipo: prometazina). La mayor parte de fármacos de esta clase son antagonistas H_1 y también poseen actividad anticolinérgica considerable. La prometazina tiene efectos sedantes prominentes y muchos de sus congéneres se utilizan sobre todo por sus efectos antieméticos (capítulo 46).

Piperazinas de primera generación (ciproheptadina, fenindamina). La ciproheptadina tiene la característica singular de poseer actividad antihistamínica y antiserotoninérgica. La ciproheptadina y fenindamina causan somnolencia y también tienen efectos anticolinérgicos significativos y pueden incrementar el apetito.

Piperazinas de segunda generación (prototipo: terfenadina). La terfenadina y astemizol se retiraron del comercio. Los fármacos actuales en esta clase incluyen loratadina, desloratadina y fexofenadina. Estos fármacos son muy selectivos para los receptores H_1, carecen de acciones anticolinérgicas significativas y penetran mal hacia el SNC. En conjunto, estas propiedades parecen explicar la baja incidencia de efectos secundarios de los antihistamínicos del grupo de las piperazinas.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

La farmacología y utilidad clínica para inhibir la secreción de ácido gástrico se describen en el capítulo 45.

RECEPTORES Y LIGANDOS DE H_3

Los receptores H_3 son autorreceptores presinápticos en neuronas histaminérgicas que se originan en el núcleo tuberomamilar en el hipotálamo y que se proyectan hacia el sistema nervioso central, de manera

más notable hacia el hipocampo, amígdala, núcleo accumbens, globo pálido, cuerpo estriado, hipotálamo y corteza cerebral. Los receptores H_3 activados deprimen la descarga neuronal al nivel de los cuerpos celulares y dendritas y disminuye la liberación de histamina de las terminales despolarizadas. Así, los agonistas H_3 disminuyen la transmisión histaminérgica mientras que los antagonistas la incrementan.

Los receptores H_3 también son heterorreceptores presinápticos en diversas neuronas encefálicas y en tejidos periféricos y su activación inhibe la liberación en neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas, gabaérgicas, colinérgicas y glutamaérgicas, así como en fibras C sensibles al dolor. Los receptores H_3 en el encéfalo tienen actividad constitutiva significativa en ausencia de agonistas; en consecuencia, los agonistas inversos activarán estas neuronas.

Los antagonistas/agonistas inversos H_3 tienen una amplia variedad de efectos centrales; por ejemplo, favorecen el estado de alerta, mejoran la función cognitiva (p. ej., mejora la memoria, aprendizaje y atención) y reducen el consumo de alimentos. Como consecuencia, hay un interés considerable en desarrollo de antagonistas H_3 para el posible tratamiento de trastornos del sueño, trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), epilepsia, afectación cognitiva, esquizofrenia, obesidad, dolor neuropático y enfermedad de Alzheimer. La tioperamida fue el primer antagonista/agonistas inverso H_3 "específico" disponible experimentalmente, pero tenía la misma eficacia en los receptores H_4. Varios derivados tinidazol se han desarrollado como agonistas H_3, lo que incluye clobenpropit, ciproxifano y proxifano. Se encuentran en estudios clínicos de fase II antagonistas/agonistas inversos más selectivos de H_3 que no pertenecen al grupo de los imidazoles.

RECEPTORES Y LIGANDOS DE H_4

Los receptores H_4 se expresan en las células con funciones inflamatorias o inmunitarias y pueden mediar la quimiotaxis inducida por histamina, la inducción en el cambio de la forma celular, secreción de citocinas y regulación descendente de las moléculas de adhesión. Los receptores H_4 también participan en la producción de prurito y de dolor neuropático. Por la ubicación y función singulares de los receptores H_4, los antagonistas H_4 son sustancias promisorias para el tratamiento de estas alteraciones. No se han aprobado antagonistas H_4 en estudios clínicos.

El receptor H_4 tiene la mayor homología con el receptor H_3 y se une a muchos ligandos H_3, en especial a aquellos con anillos imidazólicos, aunque en ocasiones con diferentes efectos. Por ejemplo, la tioperamida es un agonista inverso eficaz de los receptores H_3 y H_4, mientras que clobenpropit es un agonista parcial del receptor H_4; la impentamina (agonista H_3) y el yodofenpropit (un agonista inverso H_3) son antagonistas H_4 neutrales.

BRADICININA, CALIDINA Y SUS ANTAGONISTAS

El daño hístico, las reacciones alérgicas, infecciones virales y otros eventos inflamatorios activan una serie de reacciones proteolíticas que generan bradicinina y calidina en los tejidos. Estos péptidos contribuyen a la respuesta inflamatoria como autacoides que actúan localmente para producir dolor, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, pero también pueden tener efectos beneficiosos, por ejemplo en el corazón, riñones y circulación. Gran parte de su actividad se debe a la estimulación de la liberación de mediadores potentes como prostaglandinas, NO o factor hiperpolarizador derivado del endotelio (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factor*).

SISTEMA ENDÓGENO DE CALICREÍNA-CININÓGENO-CININA

La bradicinina es un nonapéptido. La calidina es un decapéptido que contiene una lisina adicional en el extremo amino terminal y en ocasiones se hace referencia a esta molécula como *lisil-bradicinina* (cuadro 32-3). Los dos péptidos se derivan de globulinas α_2 conocidas como *cininógenos* (figura 32-2). Existen dos cininógenos: un cininógeno de alto peso molecular (HMW, *high-molecular-weight*) y un cininógeno de bajo peso molecular (LMW, *low-molecular-weight*). Varias proteasas de serina generan cininas, pero las proteasas altamente específicas que liberan bradicinina y calidina a partir de cininógenos se conocen como *calicreínas*.

CALICREÍNAS. La bradicinina y calidina se desdoblan a partir de los cininógenos de alto o bajo peso molecular por la calicreína plasmática e hística, respectivamente (figura 32-2). Las calicreínas plasmática e hística son enzimas diferentes que se activan por mecanismos diferentes. La precalicreína plasmática es una proteína inactiva de aproximadamente 88 000 daltons que forma complejos con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La cascada proteolítica subsiguiente se restringe por inhibidores de proteasa presentes en el plasma. Entre los más importantes de éstos se encuentran el inhibidor del primer componente del complemento activado (C1-INH) y la macroglobulina α_2. Bajo condiciones experimentales, el sistema de calicreína-cinina se activa por la unión del factor XII, también conocido como *factor de Hageman* con superficies con carga negativa. El factor XII es una proteasa que es común

Cuadro 32-3

Estructura de los agonistas y antagonistas de las cininas.

NOMBRE	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Agonista, B_2
Calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Agonista, B_2
[des-Arg^9]-bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe	Agonista, B_1
[des-Arg^{10}]-calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe	Agonista, B_1
des-Arg^{10}-[Leu^9]-calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Leu	Antagonista, B_1
NPC-349	[D-Arg]-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Phe-Thi-Arg	Antagonista, B_2
HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-Tic-Oic-Arg	Antagonista, B_2
[des-Arg^{10}]-HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-Tic-Oic	Antagonista, B_1
FR173657	Véase la figura 32-3 de la duodécima edición de la obra original.	Antagonista, B_2
FR190997		Agonista, B_2
SSR240612		Antagonista, B_1

Hyp, trans-4-hidroxi-Pro; Thi, β -(2-tienil)-Ala; Tic, [D]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-il-carbonilo; Oic, (3as,7as)-octail-droindol-2-il-carbonilo.

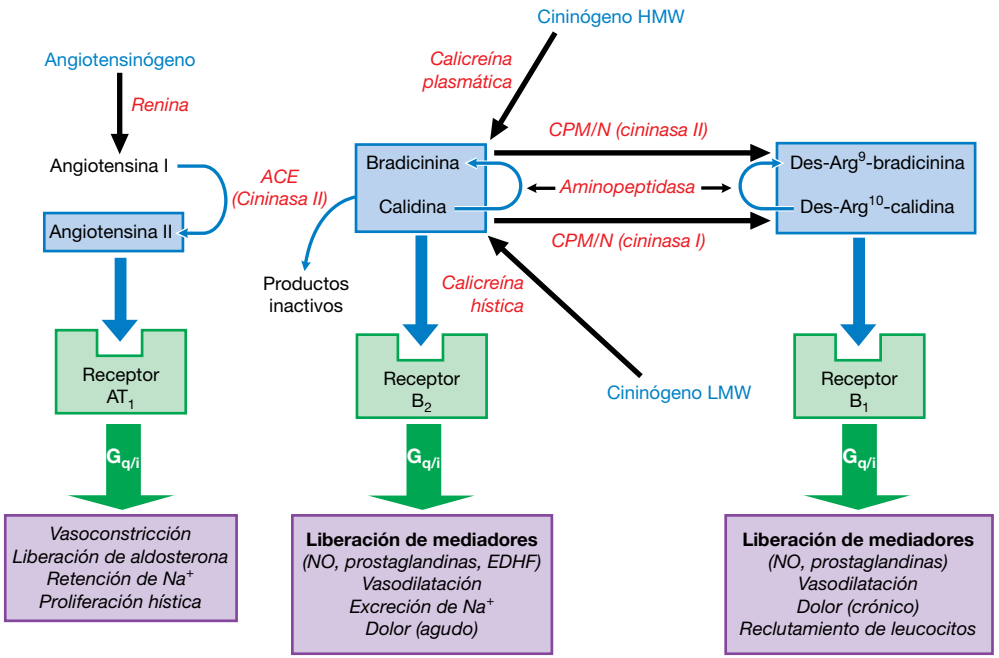


Figura 32-2 *Síntesis y señalización en los sistemas calicreína-cinina y renina-angiotensina*. La bradicinina se produce por acción de la calicreína plasmática en el cininógeno de alto peso molecular (HMW) y la calidina se libera por hidrólisis del cininógeno de bajo peso molecular (LMW) por la calicreína *hística*. La calidina y bradicininas son los ligandos naturales del receptor B_2, pero pueden convertirse al agonista correspondiente del receptor B_1 por la eliminación de la arginina del extremo carboxilo terminal por acción de una enzima cinina de tipo I: la carboxipeptidasa M unida a la membrana plasmática (CPM) o la carboxipeptidasa N plasmática soluble (CPN). La calidina o [des-Arg^{10}]-calidina puede convertirse al péptido activo bradicinina o a [des-Arg^9]-bradicinina por desdoblamiento por un aminopeptidasa en el residuo de lisina del extremo amino terminal. En forma paralela, la angiotensina I es generada por acción de la renina sobre el angiotensinógeno. La angiotensina I se convierte, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) a angiotensina II, un péptido activo. Esos dos sistemas tienen efectos opuestos. La bradicinina es vasodilatadora y estimula la secreción de Na^+ por activación de los receptores B_2. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente que causa la liberación de aldosterona y retención de Na^+ por activación de los receptores AT_1. La ACE genera de manera simultánea angiotensina II activa y desactiva la bradicinina y calidina; de esta forma, sus efectos favorecen la hipertensión y los inhibidores de la ACE son fármacos eficaces contra la hipertensión.

para las cascadas de coagulación intrínseca y de cininas (capítulo 30), el cual sufre autoactivación y a su vez activa a la precalicreína. La calicreína además activa el factor XII, con lo que ejerce un efecto de retroalimentación positiva en el sistema. La calicreína hística (29 000 daltons) se sintetiza como una preproteína en las células epiteliales o las células secretoras en varios tejidos, lo que incluye glándulas salivales, páncreas, próstata y porción distal de las nefronas. La calicreína hística también se expresa en los neutrófilos humanos. Actúa localmente cerca de sus sitios de origen. La síntesis de procalicreína hística es controlada por diversos factores, incluida la aldosterona en riñones y glándula salival y andrógenos en otras glándulas. La activación de la procalicreína hística a calicreína requiere el desdoblamiento proteolítico para eliminar siete aminoácidos del propéptido.

CININÓGENOS. Los dos sustratos para las calicreínas, los cininógenos de alto y bajo peso molecular, se derivan de un gen por corte y empalme alternativo. El cininógeno de alto peso molecular es desdoblado por la calicreína hística y plasmática para producir bradicinina y calidina, respectivamente. El cininógeno de bajo peso molecular es un sustrato sólo para la calicreína hística y su producto es la calidina.

METABOLISMO DE LA CININAS. El decapéptido calidina es casi tan activo como el nonapéptido bradicinina, incluso sin conversión a bradicinina, la cual ocurre cuando el residuo lisina del extremo amino terminal se elimina por acción de una aminopeptidasa (figura 32-2). La semivida de la cininas en el plasma es de sólo alrededor de 15 s; 80 a 90% de la cininas pueden destruirse en un solo paso a través del lecho vascular pulmonar. Las concentraciones plasmáticas de bradicinina son difíciles de medir porque la inhibición inadecuada de cininogenasas o cininasas en sangre pueden ocasionar falsos incrementos o degradación de la bradicinina durante la obtención de muestras de sangre. Cuando se tiene el cuidado de inhibir estos procesos, las concentraciones fisiológicas reportadas de bradicinina en sangre se encuentran en el intervalo de picomoles.

La principal enzima catabólica en el pulmón y en otros lechos vasculares es la cininasa II o ACE (capítulo 26). La eliminación del dipéptido del extremo carboxilo terminal por la ACE o por las endopeptidasas a 24.11 neutral (neprilisina) causa la desactivación de las cininas (figura 32-3). Una enzima de acción lenta, la carboxipeptidasa N (lisina carboxipeptidasas, cininasa I) libera el residuo arginina del extremo carboxilo terminal, produciendo [desArg^{9}]-bradicinina o [desArg^{10}]-calidina (cuadro 32-3 y figuras 32-2 y 32-3), que son agonistas potentes de los receptores B_1. La carboxipeptidasa N se expresa constitutivamente en el plasma sanguíneo. La deficiencia familiar de carboxipeptidasa N se asocia con angioedema o urticaria. La carboxipeptidasa M también desdobla aminoácidos básicos del extremo carboxilo terminal y presenta distribución plasmática amplia en enzimas unidas a membrana. Por último, la aminopeptidasa P puede desdoblar la arginina del extremo amino terminal, dando origen a bradicinina inactiva y es susceptible al desdoblamiento por la dipeptidil dipeptidasas IV.

RECEPTORES DE CININA. Los receptores de cinina B_1 y B_2 son GPCR.

El receptor de bradicinina B_2 se expresa en la mayor parte de tejidos normales, donde se une de manera selectiva a la bradicinina y calidina intactas (cuadro 32-3 y figura 32-2). El receptor B_2 media la mayor parte de los efectos de la bradicinina bajo circunstancias normales, mientras que la síntesis de receptor B_1 es inducida por mediadores inflamatorios en condiciones de inflamación. Los receptores B_1 y B_2 se acoplan a través de G_q para activar PLC e incrementar el Ca^{2+} intracelular; la respuesta fisiológica depende de la distribución de los receptores en tipos celulares particulares y de la ocupación de péptidos agonistas. Por ejemplo, en células endoteliales, la activación de los receptores B_2 ocasiona activación de eNOS dependientes de Ca^{2+}-calmodulina y la producción de NO, lo que causa acumulación de cGMP y relajación de las células de músculo liso cercano. Sin embargo, en las células endoteliales bajo condiciones de inflamación, la estimulación de los receptores B_1 ocasiona producción prolongada de NO a través de G_i y activación dependiente de MAP cinasa de la expresión de iNOS. En las células de músculo liso, la activación de receptores de cinina acoplados a través de G_q ocasiona incremento en la concentración de Ca^{2+} y contracción. La bradicinina activa el factor de transcripción proinflamatorio NF-κB a través de las subunidades $G\alpha_q$ y βγ también activa la vía de MAP cinasa. Asimismo, los receptores B_1 y B_2 pueden acoplarse a través de G_i para activar PLA_2, ocasionando la

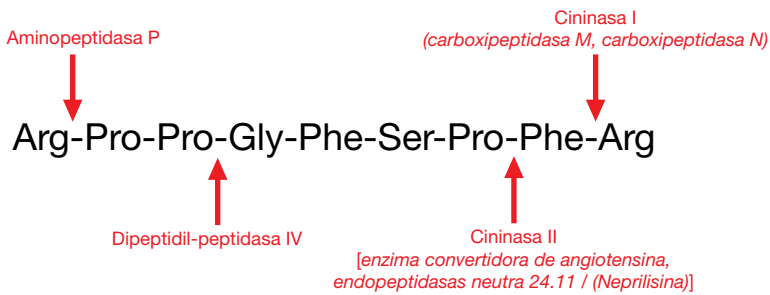


Figura 32-3 *Degradación de la bradicinina.*

liberación de ácido araquidónico y la producción local de diversos metabolitos, lo que incluye mediadores inflamatorios y ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) vasodilatadores y prostaciclina, como EDHF. La calicreína también participa en la vía intrínseca de la coagulación.

El receptor B_1 se activa por los metabolitos de des-Arg de bradicinina y calidina producidos por la acción de las carboxipeptidasas N y M (cuadro 32-3). La carboxipeptidasa M y el receptor B_1 interactúa en la superficie celular para formar un complejo de señalización eficaz. Los receptores B_1 suelen estar ausentes o se expresan en bajas concentraciones en la mayor parte de los tejidos. La expresión del receptor B_1 sufre regulación ascendente por lesiones hísticas e inflamación y por citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento. La expresión de la carboxipeptidasa M también se incrementa por acción de citocinas, a un grado tal que los efectos del receptor B_1 pueden predominar sobre los efectos del receptor B_2. Los receptores B_1 y B_2 difieren en el tiempo que transcurre para que ocurra regulación descendente; la respuesta del receptor B_2 ocasiona desensibilización con rapidez, mientras que no ocurre esto con la respuesta del receptor B_1. Esto probablemente se debe a la modificación del grupo rico en serina/treonina presente en el extremo carboxilo terminal del receptor B_2 que no está conservado en la secuencia del receptor B_1.

FUNCIONES Y FARMACOLOGÍA DE LAS CALICREÍNAS Y CININAS

La utilidad de antagonistas específicos para receptores de cininas se encuentra en investigación en diversas áreas como el dolor, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas y aparato cardiovascular. El hecho de que los efectos beneficiosos del tratamiento con inhibidores de la ACE depende en parte del incremento de la actividad de la bradicinina (p. ej., en corazón, riñones, presión arterial; véase el capítulo 26) demuestra la complejidad en la interpretación de las acciones de las bradicininas.

Dolor. Las cininas son agentes algésicos potentes que causan sensación urente intensa cuando se aplica a la base expuesta de una vesícula. La bradicinina causa excitación de neuronas sensitivas primarias y provoca la liberación de neuropéptidos como sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Aunque existe superposición, los receptores B_2 por lo general median la algesia aguda mediada por bradicinina, mientras que el dolor de la inflamación crónica parece involucrar un incremento en el número y activación de los receptores B_1.

Inflamación. Las cininas participan en diversas alteraciones inflamatorias. Las cininas plasmáticas incrementan la permeabilidad en la microcirculación, actuando sobre vénulas de pequeño calibre para causar alteración de la unión interendotelial. Esto, en conjunto con el incremento del gradiente de presión hidrostática, ocasiona edema. El edema, asociado con la estimulación de las terminales nerviosas, ocasiona la respuesta de "roncha y eritema" después de la inyección intradérmica. En el mixedema hereditario se forma bradicinina y hay agotamiento de los componentes iniciales de la cáscada de cininas durante episodios de hinchazón, edema laríngeo y dolor abdominal. Los receptores B_1 en las células inflamatorias (p. ej., macrófagos) pueden desencadenar la producción de mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF-α. Las concentraciones de cininas se incrementan en diversas enfermedades inflamatorias crónicas y pueden ser de importancia en casos de gota, coagulación intravascular diseminada, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide o asma. Las cininas también pueden contribuir a los cambios esqueléticos observados en estados inflamatorios crónicos. La cininas estimulan la resorción ósea a través de los receptores B_1 y tal vez de los receptores B_2, quizá por activación de los osteoclastos mediada por los osteoblastos (capítulo 44).

Enfermedades respiratorias. La cininas se han implicado en trastornos alérgicos de las vías respiratorias como asma y rinitis. La inhalación o la inyección intravenosa de cininas causa broncoespasmo en pacientes asmáticos pero no en individuos sanos. Esta broncoconstricción inducida por bradicinina es antagonizada por agentes anticolinérgicos pero no por antihistamínicos o inhibidores de la ciclooxigenasa. De la misma forma, la administración nasal de bradicinina se continúa con estornudos y secreción glandular en pacientes con rinitis alérgica.

Aparato cardiovascular. La administración de bradicinina en goteo intravenoso causa vasodilatación y reduce la presión arterial. La bradicinina causa vasodilatación por la activación de los receptores B_2 en las células endoteliales, lo que ocasiona la producción de NO, prostaciclina e hiperpolarización por EET, el cual es un metabolito del ácido araquidónico derivado de CYP. El sistema endógeno de calicreína-cininas desempeña una función menor en la regulación de la presión arterial normal, pero puede ser importante en estados de hipertensión. Las concentraciones de calicreína urinaria disminuyen en individuos con elevación de la presión arterial.

El sistema calicreína-cinina es cardioprotector. Muchos de los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ACE en la función cardiaca son atribuibles al incremento de los efectos de la bradicinina, como su actividad antiproliferativa o la capacidad para incrementar la captación de glucosa en los tejidos. La bradicinina contribuye a los efectos beneficiosos del reacondicionamiento para proteger al corazón contra la isquemia y la lesión por reperfusión; también estimula la liberación del activador del plasminógeno hístico (tPA) del endotelio vascular y puede contribuir a la defensa endógena contra algunos eventos cardiovasculares, como infarto miocárdico y apoplejía.

Riñón. Las cininas renales actúan en forma paracrina para regular el volumen y composición de la orina. Las células del túbulo colector de la porción distal de la nefrona secretan y sintetizan calicreína. El cininógeno hístico y los receptores de cininas se encuentran presentes en las células del túbulo colector. Al igual que otros vasodilatadores,

la cininas incrementan el flujo sanguíneo renal. La bradicinina también causa natriuresis al inhibir la reabsorción de sodio al nivel del túbulo colector cortical. El tratamiento con mineralocorticoides, inhibidores de la ACE y endopeptidasas neutras (neprilisina) incrementan la calicreína renal.

Otros efectos. Las cininas favorecen la dilatación de la arteria pulmonar, el cierre del conducto arterioso y la constricción de los vasos umbilicales, todo lo cual ocurre en la transición de la circulación fetal a la neonatal. La cininas también afectan al SNC, afectando la barrera hematoencefálica y permitiendo el incremento de la penetración al SNC.

Usos terapéuticos potenciales. La bradicinina contribuye a muchos de los efectos de los inhibidores de la ACE. La *aprotinina* es un inhibidor de la calicreína y plasmina que se ha administrado a pacientes sometidos a derivación coronaria para reducir la hemorragia y las necesidades de hemotransfusión. Con base en los efectos proinflamatorios y algésicos de la cininas, los antagonistas de los receptores B_1 y B_2 se han aprobado para el tratamiento de trastornos inflamatorios y para ciertos tipos de dolor.

INHIBIDORES DE LA CALICREÍNA

La aprotinina es una proteinasa que es inhibidor natural de la respuesta inflamatoria, fibrinólisis y producción de trombina después de la cirugía de derivación cardiopulmonar; también tiene efecto en la calicreína y plasmina. La aprotinina se ha empleado en la clínica para reducir la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía de derivación arterial coronaria, pero estadísticas desfavorables en la supervivencia en estudios prospectivos y retrospectivos han ocasionado que se suspenda su uso. La ecalantida (DX-88) es un inhibidor sintético de la calicreína plasmática que inhibe episodios agudos de edema en pacientes con angioedema hereditario.

BRADICININA Y EFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ACE. Los inhibidores de la ACE se utilizan ampliamente en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y nefropatía diabética; antagonizan la conversión de angiotensina I a angiotensina II y también antagonizan la degradación de la bradicinina por la ACE (figura 32-2 y capítulo 26). Numerosos estudios demostraron que la bradicinina contribuye a muchos de los efectos protectores de los inhibidores de la ACE. Se están realizando investigaciones para encontrar un agonista estable y apropiado de B_2 para valoración clínica, lo que proporcionaría beneficios cardiovasculares sin los efectos proinflamatorios.

Un efecto secundario poco común de los inhibidores de la ACE es el angioedema, que puede estar relacionado con la inhibición del metabolismo de cininas por la ACE. Un efecto secundario común de los inhibidores de la ACE es una tos crónica, no productiva que desaparece cuando se interrumpen la administración del fármaco. La bradicinina puede contribuir a los efectos de los antagonistas de los receptores AT_1. Durante el antagonismo de dichos receptores, se incrementan las concentraciones de angiotensina II, lo que incrementa la señalización a través de la estimulación sin oposición de los receptores de subtipo AT_2, lo que causa incremento de las concentraciones de bradicinina renal.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE CININAS. El antagonista selectivo del receptor B_2, HOE-140 (*icatibant*) ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de episodios agudos de hinchazón en pacientes con angioedema hereditario. Se administra por inyección subcutánea.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

33 capítulo

Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factores activadores de las plaquetas

Los lípidos de la membrana celular proporcionan el sustrato para la síntesis de *eicosanoides* y de *factor activador de plaquetas* (PAF, *platelet-activating factor*). Los eicosanoides [que son metabolitos del araquidonato, incluyen *prostaglandinas* (PG), *prostaciclina* (PGI_2), *tromboxano* A_2 (TXA_2), *leucotrienos* (LT), *lipoxinas* y *hepoxilinas*] no se almacenan sino que se producen en la mayor parte de las células como consecuencia de diversos estímulos físicos, químicos y hormonales que activan las acilhidrolasas y que hacen que se encuentre disponible el araquidonato. Los derivados de la glicerofosfocolina pueden modificarse en forma enzimática para producir PAF, el cual es formado por un pequeño número de tipos celulares, sobre todo leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Los eicosanoides y los lípidos PAF contribuyen a la inflamación, al tono del músculo liso, a la hemostasia, trombosis, trabajo de parto y secreción gastrointestinal. Fármacos de diversas clases, en especial el ácido acetilsalicílico, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo tradicional (tNSAID, *traditional nonsteroidal antiinflammatory agents*) y los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como los fármacos del grupo de los coxib, deben sus efectos terapéuticos principales al antagonismo de la formación de eicosanoides.

EICOSANOIDES

Las prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados reciben el nombre de *eicosanoides*, el cual proviene de la palabra griega "*eicos*" (que significa veinte). El ácido graso esencial precursor contiene 20 átomos de carbono y 3.4 o cinco dobles enlaces. El ácido araquidónico (AA; ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico) es el precursor más abundante, que se deriva del ácido linoleico dietético (ácido 9,12-octadecadienoico) que se consume directamente como constituyente de la dieta.

BIOSÍNTESIS. La biosíntesis de los eicosanoides se ve limitada por la disponibilidad de ácido araquidónico y depende principalmente de la eliminación del ácido araquidónico esterificado de los fosfolípidos de la membrana o de otros lípidos complejos por acción de las acilhidrolasas, en especial la fosfolipasa A_2 (PLA_2). Una vez liberado, el ácido araquidónico se metaboliza con rapidez a los productos oxigenados, por acción de las *ciclooxigenasas* (COX), *lipooxigenasas* (LOX) y CYP (figura 33-1).

Los estímulos químicos y físicos activan la translocación del PLA_2 citosólico del grupo IV_A citosólico dependientes de Ca^{2+} (cPLA) a la membrana, donde sufre hidrólisis el enlace éster *sn*-2 de la fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina de membrana, con lo que se libera ácido araquidónico. Se han identificado múltiples isoformas adicionales de PLA_2 (las variantes secretora [s] y la independiente de Ca^{2+} [i]). Bajo condiciones basales, el ácido araquidónico liberado por medio de $iPLA_2$ se reincorpora en las membranas celulares. La $sPLA_2$ inducible contribuye a la liberación de ácido araquidónico bajo condiciones de estimulación sostenida o intensa de la producción de ácido araquidónico.

PRODUCTOS DE LAS SINTASAS G/H DE PROSTAGLANDINAS. Las sintasas G/H de las endoperoxidasas de prostaglandinas, también se conocen como *ciclooxigenasas* o *COX*. Los productos de esta vía son prostaglandinas, prostaciclina (PGI_2) y tromboxanos (TX_2), que en conjunto se conocen como *prostanoides*. En la figura 33-1 y en sus leyendas se describe esta vía.

Los prostanoides se distinguen por las sustituciones en sus anillos de ciclopentano, por el número de dobles enlaces en sus cadenas laterales, como se indica por medio de subíndices numéricos (el ácido dihomo-γ-linolénico es precursor de la *serie* $_1$, el ácido araquidónico es precursor de la *serie* $_2$ y EPA de la *serie* $_3$). Los prostanoides derivados del ácido araquidónico se acompañan de un subíndice 2 y son la principal serie en los mamíferos.

Hay dos isoformas distintas de COX, COX-1 y COX-2. La primera se expresa de manera constitutiva en la mayor parte de las células de la fuente dominante de prostanoides para las funciones de mantenimiento corporal. Por el contrario, COX-2 es regulada por las citocinas, por las fuerzas represivas y factores de crecimiento y es la principal fuente de formación de prostanoides en la inflamación y cáncer. Sin embargo, esta distinción no es absoluta; ambas enzimas pueden contribuir a la generación de prostanoides de algunos procesos fisiológico y fisiopatológico. Estas enzimas se expresan en forma relativamente específica para cada célula. Por ejemplo, la COX-1 derivada del TxA_2 es

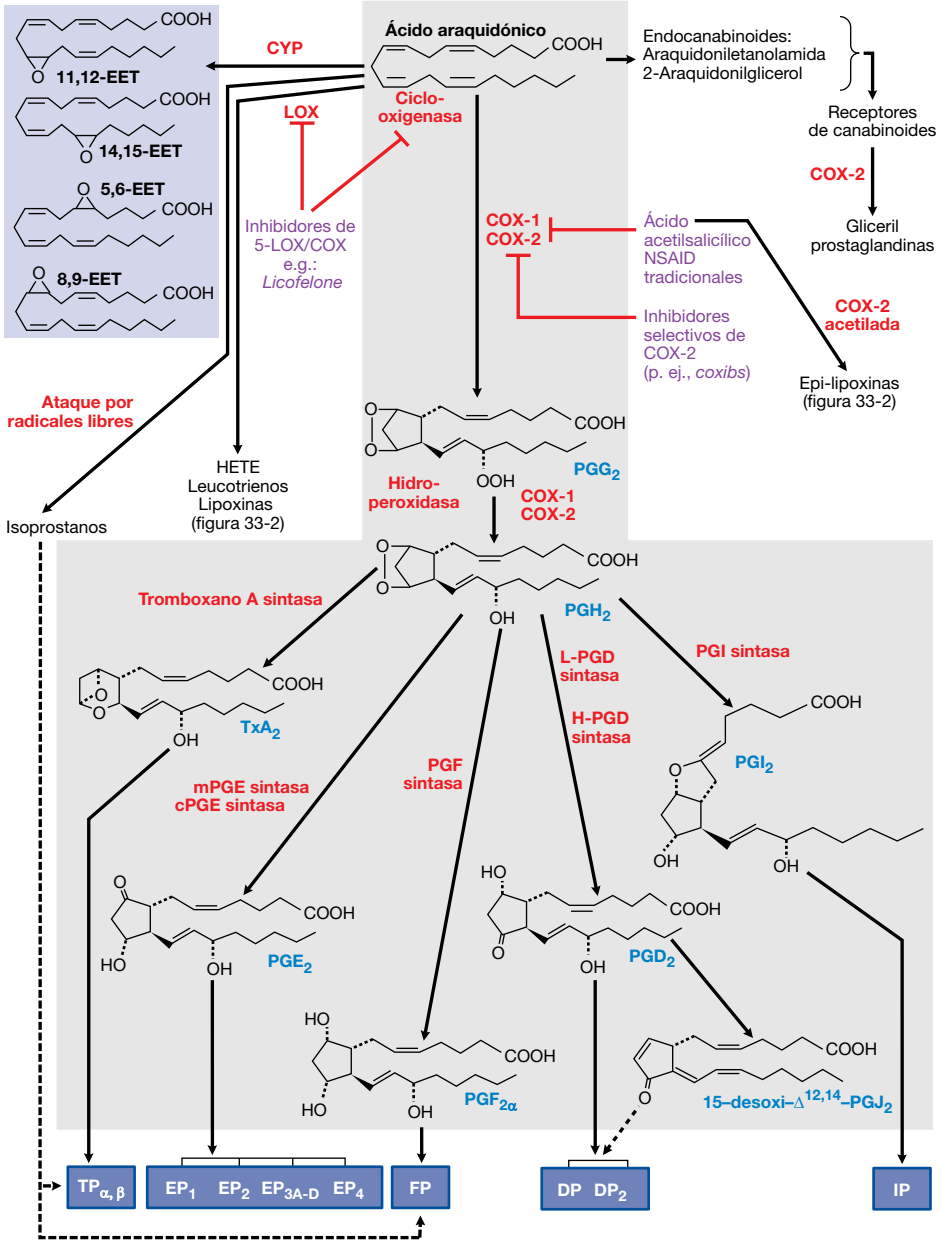


Figura 33-1 *Metabolismo del ácido araquidónico (AA).* La vía de la ciclooxigenasa (COX) se resalta en color *gris*. Las vías de la lipooxigenasa se muestra con mayor amplitud en la figura 33-2. En la figura 33-3 se muestran las principales vías de degradación. Los endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2) se originan de acciones secuenciales de ciclooxigenasa e hidroperoxidasa de las enzimas COX-1 o COX-2 sobre el ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana. Se generan productos subsiguientes por sintasas específicas para tejidos y traslucen sus efectos a través de receptores unidos a membrana (*cuadros de color azul*). Las líneas punteadas indican posibles interacciones entre ligando-receptor. Los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET, *sombreados en color azul*) y los isoprostanos se generan a través de la actividad de CYP y ataque no enzimático por radicales libres, respectivamente. La COX-2 puede utilizar araquidonoglicerol modificado, un endocanabinoide, para producir gliceril prostaglandinas. El ácido acetilsalicílico y otros NSAID tradicionales son inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2, pero no afectan la actividad del LOX. Las epilipoxinas son producidas por COX-2 después de su acetilación por el ácido acetilsalicílico (figura 33-2). La inhibición dual de 5-LOX y COX interfiere con ambas vías. Véase el texto para otras abreviaturas.

el producto predominante en plaquetas, mientras que en la PGE_2 derivada de COX-2 predomina en los macrófagos activados. Los prostanoides se liberan de las células de manera predominante por transporte facilitado a través de un transportador de prostaglandinas y tal vez por medio de otros transportadores.

PRODUCTOS DE LA LIPOOXIGENASA (LOX). Los productos de la vía del LOX son derivados de ácidos grasos hidroxilados (HETE), leucotrienos y lipoxinas (LX) (figura 33-2). Los leucotrienos desempeñan una función importante en el desarrollo y persistencia de la respuesta inflamatoria.

Los LOX son una familia de enzimas que contienen hierro y que no pertenecen al grupo hem, las cuales catalizan la oxigenación de ácidos grasos poliénicos para las correspondientes hidroperoxidasas lipídicas. Las enzimas requieren un sustrato de ácidos grasos con dos dobles enlaces cis separados por un grupo metileno. El ácido araquidónico se metaboliza a ácidos hidroperoxi eicosatetraenoico (HPETE, *hydroperoxy eicosatetraenoic*), los cuales se convierten a HETE y leucotrienos.

La vía 5-LOX ocasiona la síntesis de leucotrienos. Cuando se activan los eosinófilos, células cebadas, leucocitos polimorfonucleares o monocitos, la 5-LOX sufre translocación a la membrana nuclear y se asocia con la proteína activadora de 5-LOX (FLAP, *5-LOX-activating protein*), una proteína integral de la membrana facilita la interacción entre el ácido araquidónico a 5-LOX. Los fármacos que inhiben la FLAP, antagonizan la producción de leucotrienos. 5-LOX cataliza una reacción en dos pasos; la oxigenación de ácido araquidónico para formar 5-HPETE, seguida de la deshidratación de 5-HPETE a un epóxido inestable, LTA_4, el cual se transforma a LTB_4 por la acción de la hidroxilasa de LTA_4; o bien, se conjuga con GSH por acción de la LTC_4 sintasa para formar LTC_4. El metabolismo extracelular del radical peptídico de LTC_4 y la eliminación de ácido glutámico y el desdoblamiento subsiguiente de glicina

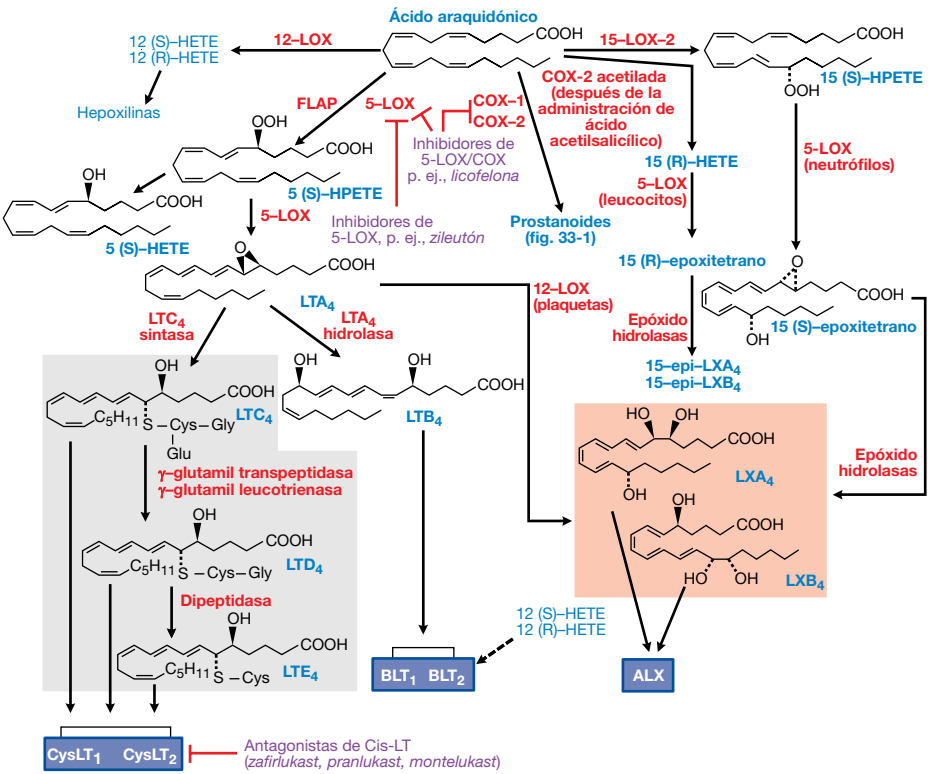


Figura 33-2 *Vías de la lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico.* La proteína activadora de 5-LOX (FLAP) presenta el ácido araquidónico a 5-LOX, dando origen a la producción del leucotrienos. Los cis-leucotrienos (Cis-LT) están sombreados en color *gris*. Las lipoxinas (*que están sombreados en color naranja*) son producto de la interacción celular a través de las vías de 5-LOX-12-LOX o a través de la vía 15-LOX-5-LOX. Los efectos biológicos se transducen a través de receptores unidos a membrana (*recuadros azules*). La *línea punteada* indica las posibles interacciones entre ligando receptor. El zileutón inhibe 5-LOX, pero no las vías de COX (que se muestran con mayor amplitud en la figura 33-1). La inhibición dual de 5-LOX-COX interfiere con ambas vías. Los antagonistas de Cis-LT evita la activación del receptor de Cis-LT1. Véase el texto para más abreviaturas.

genera LTD_4 y LTE_4, respectivamente. LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son los *cisteinil leucotrienos* (CisLT). LTB_4 y LTC_4 se transportan de forma activa fuera de la célula. LTA_4, el producto principal de la vía de 5-LOX, es metabolizado por acción de 12-LOX para formar las *lipoxinas* LXA_4 y LXB_4. Estos mediadores también pueden producirse a través de la acción de 5-LOX sobre 15-HETE.

PRODUCTOS DE CYP. El ácido araquidónico se metaboliza a ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) por acción de las epoxigenasas de CYP, sobre todo CYP2C y CYP2J. Los EET se sintetizan en las células endoteliales, donde funcionan como factores de hiperpolarización derivados del endotelio (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factors*), en particular en la circulación coronaria. La biosíntesis de EET puede alterarse por factores farmacológicos, nutricionales y genéticos que afectan la expresión de CYP.

Otras vías. Los isoeicosanoides, una familia de isómeros de eicosanoides, son producidos por oxidación de ácido araquidónico catalizada por radicales libres, sin participación de enzimas. A diferencia de las prostaglandinas, estos compuestos se forman al inicio en una variante esterificada en los fosfolípidos y son liberados por acción de las fosfolipasas; los isoeicosanoides circulan, se metabolizan y se excretan en la orina. Su producción no se ve inhibida *in vivo* por los inhibidores de COX-1 o COX-2, pero su formación es suprimida por acción de antioxidantes. Los isoprostanos se correlacionan con los factores de riesgo cardiovascular y en diversos trastornos clínicos se ha encontrado incremento de sus concentraciones.

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE EICOSANOIDES. La inhibición de PLA_2 disminuye la liberación de ácidos grasos precursores y la síntesis de todos sus metabolitos. PLA_2 puede inhibirse por acción de fármacos que reducen la disponibilidad de Ca^{2+}. Los *glucocorticoides* inhiben la PLA_2 de manera indirecta al inducir la síntesis de un grupo de proteínas conocidas como *anexinas*, las cuales modulan la actividad de PLA_2. Los glucocorticoides también ocasionan regulación descendente de la expresión de COX-2, pero no de COX-1 (véase el capítulo 42). El ácido acetilsalicílico y los NSAID tradicionales inhiben la COX, pero no las hidroperoxidasas (HOX), radicales de las sintasas de las prostaglandinas G/H y por tanto, la formación de los prostanoides que dependen de esta vía. Además, estos fármacos no inhiben la LOX y pueden incrementar la formación de leucotrienos al derivar el sustrato de la vía del LOX. Los leucotrienos también pueden contribuir a los efectos gastrointestinales secundarios relacionados con los NSAID.

COX-1 y COX-2 difieren en su sensibilidad a la inhibición por ciertos fármacos antiinflamatorios. Esto ocasionó el desarrollo de inhibidores de COX-2, lo que incluye los coxib (capítulo 34). Se emitió la hipótesis de que estos fármacos ofrecían ventajas terapéuticas sobre los NSAID tradicionales (muchos de los cuales son inhibidores no selectivos de COX), porque la COX-2 es la ciclooxigenasa predominante en los sitios de inflamación, mientras que la COX-1 es la principal fuente de prostaglandinas citoprotectoras en el tubo digestivo. Hoy en día, hay evidencia creciente de que los inhibidores de COX-2 se acompañan de diversos riesgos cardiovasculares (infarto miocárdico, apoplejía, hipertensión pulmonar y sistémica, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte súbita de origen cardiaco). Los riesgos pueden explicarse por la supresión del efecto cardioprotector de las prostaglandinas derivadas de la COX-2, en especial la PGI_2 y de los efectos irrestrictos de la estimulación endógena, como una COX-1 plaquetaria derivada del TxA_2 para la activación plaquetaria, proliferación y remodelación vascular, hipertensión y aterogénesis.

Como los leucotrienos median la respuesta inflamatoria, se han dirigido los esfuerzos al desarrollo de antagonistas de los receptores de leucotrienos y de inhibidores selectivos de LOX. El *zileutón*, un inhibidor de 5-LOX, y antagonista selectivo de los receptores de CisLT (*zafirlukast*, *pranlukast* y *montelukast*) tiene eficacia establecida en el tratamiento de asma leve a moderada (capítulo 36). Un polimorfismo común en el gen de la LTC_4 sintasa se correlaciona con el incremento en la producción de LTC_4 relacionada con el asma por intolerancia al ácido acetilsalicílico y con la eficacia del tratamiento con antagonistas de los leucotrienos. Aunque los polimorfismos en los genes que codifican 5-LOX o FLAP no parecen estar relacionados con el asma, los estudios han demostrado una asociación de estos genes con el infarto miocárdico, apoplejía y ateroesclerosis; por tanto, la inhibición de la biosíntesis de leucotrienos puede ser útil para evitar enfermedades cardiovasculares.

DEGRADACIÓN DE LOS EICOSANOIDES (figura 33-3). La mayor parte de los eicosanoides se desactivan con eficacia y rapidez. Las reacciones catabólicas enzimáticas son de dos tipos: un paso inicial rápido, catalizado por una enzima específica para prostaglandinas y de distribución amplia, a través de la cual las prostaglandinas pierden la mayor parte de su actividad biológica; así como un segundo paso, en el cual estos metabolitos sufren oxidación, tal vez por enzimas idénticas a aquellas que causan la oxidación β y ω de los ácidos grasos. El pulmón, riñón e hígado desempeñan funciones prominentes en las reacciones catalizadas por enzimas. La PGI_2 y TxA_2 sufren hidrólisis espontánea como su primer paso de degradación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los eicosanoides funcionan a través de la activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G-protein-coupled receptor*) con sistemas de segundo mensajero intracelular para modular la actividad celular (cuadro 33-1 y figura 33-4).

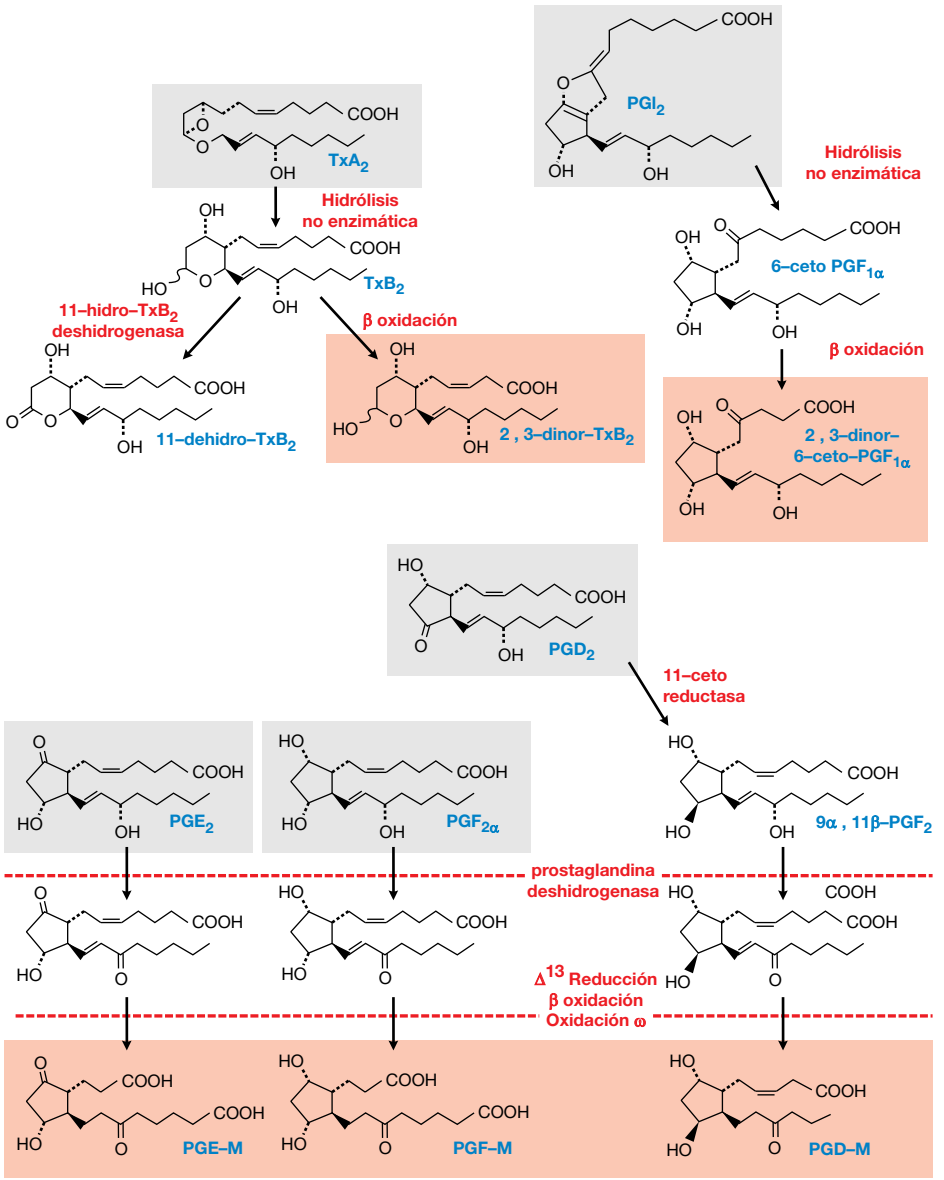


Figura 33-3 *Principales vías para la degradación de prostanoides.* Los metabolitos activos están sombreados en color *gris*. Los principales metabolitos urinarios están sombreados en color *naranja*. Las *líneas punteadas rojas* indican reacciones que utilizan procesos enzimáticos comunes. M, metabolito. Véase el texto para otras abreviaturas.

Receptores de prostaglandinas. Las prostaglandinas activan receptores de membrana de manera local, cerca de su sitio de formación. Los receptores de eicosanoides interactúan con G_s, G_i y G_q para modular actividades de la adenilato ciclasa y fosfolipasas (capítulo 3). Se han identificado productos de un solo gen para los receptores de PGI_2 (IP), $PGF_{2\alpha}$ (FP) y TxA_2 (TP). Se han clonado cuatro receptores distintos de PGE_2 ($EP_{1\text{-}4}$) y los receptores de PGD_2 (DP_1 y DP_2, también conocidos como $CRTH_2$). Isoformas adicionales de receptores TP (α y β), FP (A y B) y EP_3 (I-VI,e,f) pueden originarse a través del empalme diferencial del mRNA.

Los receptores de prostanoides parecen derivar de un receptor EP ancestral y comparten gran homología. La comparación filogenética de esta familia de receptores revela tres subgrupos:

Cuadro 33-1

Receptores de eicosanoides.

RECEPTOR	LIGANDOS PRIMARIO (Y SECUNDARIO)	SITIO PRIMARIO DE ACOPLAMIENTO	PRINCIPALES FENOTIPOS EN RATONES CON BLOQUEO GÉNICO
DP_1	PGD_2	G_s	↓ Asma alérgica.
DP_2/$CHRT_2$	PGD_2 (15d-PGJ_2)	G_i	↑ o ↓ Inflamación alérgica de las vías respiratorias.
EP_1	PGE_2 (PGI_2)	G_q	↓ Respuesta del colon a los carcinógenos.
EP_2	PGE_2	G_s	Alteración de la ovulación y fertilización. Hipertensión sensible a la sal.
EP_3 I-VI, e, f	PGE_2	G_i; G_s; G_q	Resistencia a los piógenos. ↓ Inflamación cutánea aguda.
EP_4	PGE_2	G_s	Persistencia del conducto arterioso. ↓ Densidad y masa óseas en ratones de edad avanzada. ↑ Respuesta inflamatoria intestinal. ↓ Carcinogénesis colónica.
$FP_{A,B}$	$PGF_{2\alpha}$ (IsoP)	G_q	Fallas en el trabajo de parto.
IP	PGI_2 (PGE_2)	G_s	↑ Respuesta trombótica. ↓ Respuesta a la lesión vascular. ↑ Ateroesclerosis. ↑ Fibrosis cardiaca. Hipertensión sensible a la sal. ↓ Inflamación articular.
$TP_{\alpha,\beta}$	TxA_2 (IsoP)	G_q, G_i, $G_{12/13}$, G_{16}; G_q, $G_{12/13}$, G_{16}	↑ Tiempo de hemorragia. ↓ Respuesta a la lesión vascular. ↓ Ateroesclerosis. ↑ Supervivencia después de aloinjerto cardiaco.
BLT_1	LTB_4	G_{16}, G_i	Cierta supresión de la respuesta inflamatoria.
BLT_2	LTB_4 (12(*S*)-HETE, 12(*R*)-HETE)	Proteínas similares a G_q, G_i, G_z	?
$CisLT_1$	LTD_4 (LTC_4/LTE_4)	G_q	↓ Respuesta de permeabilidad vascular inmunitaria innata y adaptativa. ↑ Respuesta inflamatoria y respuesta fibrótica.
$CisLT_2$	LTC_4/LTD_4 (LTE_4)	G_q	↓ Respuesta inflamatoria pulmonar y respuesta fibrótica.

Este cuadro enumera las principales clases de receptores de eicosanoides y sus señales características. Se indican las variantes de empalme para EP_3, TP y FP. IsoP, isoprostanos; 15d -PGJ_2, 15-desoxi-$\Delta^{12,14}$-PGJ_2; DP_2 es un miembro de la superfamilia de receptores fMLP; fMLP, formil-metionil-leucil-fenilalanina.

- Receptores relajantes EP_2, EP_4, IP y DP, que incrementa la producción de cAMP celular.
- Receptores contráctiles EP_1, FP y TP, que incrementa las concentraciones citosólicas de Ca^{2+}.
- EP_3, que puede acoplarse con la elevación de las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} y la inhibición de la adenilato ciclasa.

El receptor DP_2 es una excepción y está relacionado con otros receptores de prostanoides; más bien, es miembro de una superfamilia de receptores de formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP).

Receptores de leucotrienos y lipoxinas. Existen dos receptores para LTB_4 (BLT_1 y BLT_2) y cisteinil leucotrienos ($CisLT_1$ y $CisLT_2$). ALX es un receptor que se une a las lipoxinas y es idéntico al receptor fMLP-1; la nomenclatura refleja a LXA_4 como un ligando natural y potente. Todas son GPCR que se acoplan con G_q y con otras proteínas G, dependiendo del contexto celular. BLT_1 se expresa de forma predominante en leucocitos, timo y bazo, mientras que BLT_2 el receptor de baja afinidad para LTB_4, se encuentra en el bazo, leucocitos, ovario, hígado e intestino. $CisLT_1$ se une a LTD_4 con más afinidad que LTC_4, mientras que $CisLT_2$ muestra igual afinidad para ambos leucotrienos. Ambos

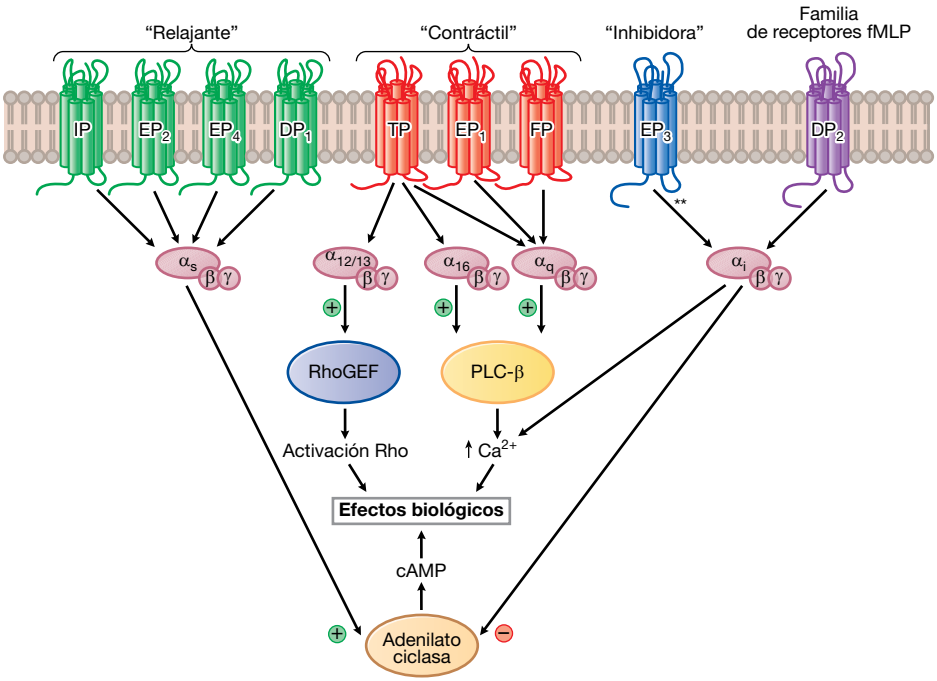


Figura 33-4 *Receptores de prostanoides y su principal vía de señalización.* Los receptores de prostanoides son receptores acoplados a proteína G de siete dominios transmembrana. Los términos "relajante", "contráctil" e "inhibidor" se refieren a la identificación pilogenética de sus principales efectos. **Todas las isoformas de EP_3 se acoplan a través de G_i; algunas también pueden activar las vías G_s o $G_{12/13}$. Véase el texto para detalles adicionales.

receptores se unen a LTE_4 con baja afinidad. $CisLT_1$ se expresa en pulmón y músculo liso intestinal, bazo y leucocitos de sangre periférica, mientras que $CisLT_2$ se encuentra en corazón, bazo, leucocitos de sangre periférica, médula suprarrenal y encéfalo. La respuesta a la activación del receptor ALX varía con el tipo de célula. El receptor ALX se expresa en el pulmón, leucocitos de sangre periférica y bazo.

Otras sustancias. Otros metabolitos del ácido araquidónico (p. ej., isoprostanos, ácidos epoxieicosatrienoicos, hepoxilinas) tienen actividades biológicas potentes y hay evidencia de diferentes receptores para algunas de estas sustancias. Se ha propuesto la existencia de receptores específicos para HETE y EET, pero aún no se han aislado.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

APARATO CARDIOVASCULAR. En la mayor parte de los lechos vasculares, PGE_2, PGI_2 y PGD_2 desencadenan vasodilatación y disminución de la presión arterial; desde el punto de vista fisiológico éstas respuestas son locales, mientras que los prostanoides endógenos son mediadores parácrinos que no circulan. Las respuestas a $PGF_{2\alpha}$ varían con el lecho vascular; es un concepto potente de arterias y venas pulmonares; sin embargo, no alteran la presión arterial en seres humanos. TxA_2 es un vasoconstrictor potente y mitógeno en células de músculo liso.

PGE_2 puede causar vasoconstricción a través de la activación de los receptores EP_1 y EP_3. La administración de PGD_2 en goteo en seres humanos ocasiona rubor facial, congestión nasal e hipotensión. La liberación subcutánea local de PGD_2 contribuye a la dilatación de la vasculatura cutánea, lo que causa rubor facial asociado con el tratamiento con niacina en seres humanos. La formación subsiguiente de metabolitos del anillo F a partir de PGD_2 puede ocasionar hipertensión. La PGI_2 causa relajación del músculo liso vascular, con hipotensión y taquicardia refleja después de la administración intravenosa. LTC_4 y LTD_4 causan contracción o relajación aislada de preparaciones de músculo liso vascular, dependiendo de las concentraciones utilizadas y del lecho vascular. La vasculatura renal es resistente a la acción vasoconstrictora, pero la vasculatura mesentérica no. LTC_4 y LTD_4 actúan en la microvasculatura para incrementar la permeabilidad de las vénulas poscapilares; son 1 000 veces más potentes que la histamina en este sentido. En concentraciones más elevadas, LTC y LTD_4 pueden causar contracción de arteriolas y reducir la exudación de plasma. EET causa vasodilatación en varios lechos vasculares por la activación de los conductos de K^+ activados por

la conductancia de Ca^{2+} de las células de músculo liso, con lo que ocasiona hiperpolarización de músculo liso y relajación. Es probable que EET también funcione como EDHF. Los isoprostanos suelen actuar como vasoconstrictores, aunque también hay ejemplos de vasodilatación en vasos que previamente se encontraban contraídos.

PLAQUETAS. Las plaquetas maduras expresan sólo COX-1. El TxA_2, el principal producto de COX-1 en plaquetas, induce agregación plaquetaria y amplifica la señal para otros agonistas plaquetarios más potentes, como la trombina y ADP. Bajas concentraciones de PGE_2, a través de EP_3, favorecen la agregación plaquetaria. Por el contrario, altas concentraciones de PGE_2, actuando a través de IP o posiblemente a través de receptores EP_2 o EP_4, inhiben la agregación plaquetaria. PGI_2 limita la activación plaquetaria por acción de TxA_2 y causa desagregación de los acúmulos plaquetarios preformados.

TxA_2 induce una forma de cambio de las plaquetas, a través de regulación dependiente de Rho/cinasa de Rho mediada por G_{12}/G_{13} de la fosforilación de la cadena ligera de miosina y agregación a través de la activación de PKC dependiente de G_q. Estas acciones del TxA_2 en las plaquetas se restringen por una desensibilización de semivida corta (cercana a 30 s) pero rápida y mediante la inhibición endógena de la función plaquetaria, lo que incluye NO y PGI_2.

INFLAMACIÓN E INMUNIDAD. Los eicosanoides desempeñan una función importante en las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Los leucotrienos por lo general son proinflamatorios y las lipoxinas son antiinflamatorias. Los prostanoides pueden ejercer ambos tipos de actividad. La COX-2 es la principal fuente de prostanoides formados durante y después de una respuesta inflamatoria.

PGE_2 y PGI_2 son prostanoides predominantemente proinflamatorios y ocasionan incremento de la permeabilidad vascular y del flujo sanguíneo en la región inflamada. TxA_2 puede incrementar la interacción entre plaquetas y leucocitos. Los prostanoides, en especial PGD_2, contribuyen a la resolución de la inflamación. Las prostaglandinas por lo general inhiben la función y proliferación de los linfocitos, suprimiendo la respuesta inmunitaria. PGE_2 deprime la respuesta de anticuerpos al inhibir la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. PGE_2 actúa sobre los linfocitos T para inhibir la proliferación estimulada por mitógenos y la liberación de linfocinas por células sensibilizadas. PGE_2 y TxA_2 también pueden participar en el desarrollo de los linfocitos T al regular la apoptosis de los timocitos inmaduros. PGD_2 es un quimiotáctico leucocítico potente principalmente a través de DP_2.

LTB_4 es un agente quimiotáctico potente para los neutrófilos, linfocitos T, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y tal vez para las células cebadas. LTB_4 estimula la agregación de eosinófilos y favorece la desregulación y producción de superóxido. Favorece la adhesión de los neutrófilos a las células del endotelio vascular y la migración transendotelial al tiempo que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias desde los macrófagos y linfocitos. Los CisLT son quimiotaxinas para los eosinófilos y monocitos. Inducen la producción de citocinas en los eosinófilos, células cebadas y células dendríticas. En concentraciones más elevadas, estos leucotrienos también favorecen la adherencia de eosinófilos, su desregulación, liberación de citocinas o quimiocinas y formación de radicales de oxígeno. Además, los CisLT contribuyen a la inflamación al incrementar la permeabilidad endotelial, con lo que se favorece la migración de las células inflamatorias al sitio de inflamación. Las lipoxinas A y B inhiben la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales.

MÚSCULO BRONQUIAL Y TRAQUEAL. En general, el TxA_2, $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2 causan contracción y PGE_2 y PGI_2 causan relajación del músculo liso bronquial y traqueal. PGD_2 parece ser un prostanoide principalmente vasoconstrictor de importancia en seres humanos.

En términos generales, 10% de las personas que reciben ácido acetilsalicílico o tNSAID desarrollan broncoespasmo. Esto parece atribuirse a una modificación en el metabolismo del ácido araquidónico para la formación de leucotrienos. La modificación de este sustrato parece incluir a COX-1, pero no a COX-2. Los cisleucotrienos son broncoconstrictores que actúan principalmente en el músculo liso en las vías respiratorias y son miles de veces más potentes que la histamina. Estimulan la secreción de moco bronquial y causan edema de la mucosa. La PGI_2 causa broncodilatación en la mayor parte de las especies; el tejido bronquial del ser humano es en particular sensible y PGI_2 causa antagonismo en la vasoconstricción inducida por otras sustancias.

ÚTERO. Tiras de útero humano no gestante se contraen por la exposición a $PGF_{2\alpha}$ y TxA_2, pero se relajan con la exposición a PGE. PGE_2, en combinación con la oxitocina, es esencial para el inicio del trabajo de parto. PGI_2 y altas concentraciones de PGE_2 causan relajación. La administración en goteo intravenoso de bajas concentraciones de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ a mujeres embarazadas produce incremento en el tono uterino dependiente de la dosis y contracciones uterinas con mayor frecuencia e intensidad. Las prostaglandinas E y F se utilizan para la terminación del embarazo.

MÚSCULO LISO GASTROINTESTINAL. Las prostaglandinas E y F estimulan la contracción del músculo longitudinal de estómago y colon. El músculo circular por lo general se relaja en respuesta a la administración de PGE_2 y se contrae en respuesta a $PGF_{2\alpha}$. Los leucotrienos tienen efectos contráctiles más potentes. La

diarrea, dolor abdominal cólico y reflujo biliar se han observado en respuesta a la administración de PGE. Las prostaglandinas E y F estimulan el desplazamiento de agua y electrólitos hacia la luz intestinal. PGE_2 parece contribuir a la pérdida de agua y electrólitos en el cólera, una enfermedad que responde en cierta medida al tratamiento con tNSAID.

SECRECIONES GÁSTRICAS E INTESTINALES. En el estómago, PGE_2 y PGI_2 contribuyen al incremento de la secreción de moco (*citoprotección*) a la disminución en la secreción de ácido y del contenido de pepsina. PGE_2 y sus análogos también inhiben el daño gástrico causado por diversos agentes ulcerógenos y favorecen la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales (capítulo 45). Los cisleucotrienos pueden contribuir al daño gástrico al causar constricción de los vasos gástricos e incrementar la producción de citocinas proinflamatorias.

RIÑÓN. La PGE_2 y PGI_2 derivadas de la COX-2 incrementan el flujo sanguíneo medular e inhiben la reabsorción tubular de sodio. La expresión de COX-2 en la médula renal se incrementa durante el consumo de grandes cantidades de sal. Los productos derivados de COX-1 favorecen la expresión de sal en los túbulos colectores. La PGE_2 y PGI_2 derivadas de la COX-2 de la corteza renal incrementan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular a través de sus efectos vasodilatadores locales. Existe un factor adicional de complejidad: el consumo de bajas concentraciones de sodio incrementa la expresión de COX-2 en la corteza renal. A través de la acción de PGE_2 y tal vez a través de PGI_2, esto ocasiona incremento en la liberación de renina, con retención de sodio e incremento de la presión arterial.

La TxA_2 generada en bajas concentraciones en el riñón normal tiene efectos vasoconstrictores potentes que reducen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. La administración en goteo de $PGF_{2\alpha}$ causa natriuresis y diuresis. Por el contrario, $PGF_{2\alpha}$ puede activar el sistema renina-angiotensina, con lo que contribuye al incremento de la presión arterial. Existe evidencia sustancial para la participación de los productos de CYP epoxigenasa en la regulación de la función renal, aunque es poco clara su participación exacta en el riñón del ser humano. En el tejido renal se producen 20-HETE y EET. El primero causa constricción de las arterias renales mientras que el segundo media la vasodilatación y natriuresis.

OJO. $PGF_{2\alpha}$ induce construcción del músculo del esfínter del iris, pero su efecto general es la disminución de la presión intraocular al incrementar la eliminación del humor acuoso. Diversos receptores agonistas de FP han demostrado ser eficaces en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, un trastorno relacionado con falta de la expresión de COX-2 en el epitelio pigmentado del cuerpo ciliar (capítulo 64).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. PGE_2 induce fiebre.

El hipotálamo regula el punto de ajuste de la temperatura corporal, el cual se eleva por acción de los pirógenos endógenos. La respuesta es mediada por la inducción coordinada de COX-2 y de la mPGE sintasa 1 en el endotelio de los vasos sanguíneos en el área hipotalámica preóptica para formar PGE_2. PGE_2 actúa sobre EP_3 y quizá sobre EP_1, en las neuronas termosensibles. Esto desencadena que el hipotálamo incremente la temperatura corporal. La $PGF_{2\alpha}$ exógena y PGI_2 inducen fiebre pero no contribuyen al incremento de la temperatura. PGD_2 y TxA_2 no inducen fiebre. PGD_2 también parece actuar sobre las células trabeculares de la aracnoides en la región basal del prosencéfalo para mediar un incremento en la adenosin extracelular, que a su vez facilita la inducción del sueño. Los prostanoides derivados de COX-2 también parecen estar implicados en varios trastornos degenerativos del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson; capítulo 22).

DOLOR. Los mediadores inflamatorios, lo que incluye leucotrienos y prostaglandinas, incrementan la sensibilidad de los nociceptores y potencian la percepción del dolor.

Al nivel central, COX-1 y COX-2 se expresan en la médula espinal bajo condiciones basales y liberan prostaglandinas en respuesta a estímulos dolorosos periféricos. La PGE_2 y quizá PGD_2, PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$ pueden incrementar la excitabilidad en las vías de transmisión neuronal del dolor en la médula espinal, causando hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia también es producida por LTB_4. La participación de PGE_2 y PGI_2 en el dolor inflamatorio se revisa con mayor detalle en el capítulo 34.

SISTEMA ENDOCRINO. La administración sistémica de PGE_2 incrementa las concentraciones circulantes de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona del crecimiento, prolactina y gonadotropinas. Otros efectos incluyen la estimulación en la producción de esteroides por las glándulas suprarrenales, la estimulación de la liberación de insulina y los efectos similares a la tirotropina en la glándula tiroides. La participación crítica de $PGF_{2\alpha}$ en el trabajo de parto depende de su capacidad para inducir disminución de las concentraciones de progesterona dependiente de oxitocina. PGE_2 actúa como parte de un asa de retroalimentación positiva para inducir la maduración de los ovocitos, que es necesaria para la fertilización du-

rante y después de la ovulación. Los metabolitos LOX también tienen efectos endocrinos. 12-HETE estimula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal y media parte de la liberación de aldosterona estimulada por angiotensina II, lo cual no ocurre en respuesta a la ACTH.

HUESO. Las prostaglandinas son potentes moduladores del metabolismo óseo. En el hueso sano se expresa COX-1, mientras que COX-2 presenta regulación ascendente en situaciones como inflamación y durante la aplicación de carga mecánica. La PGE_2 estimula la formación de hueso al incrementar la osteoblastogénesis y resorción ósea a través de la activación de los osteoclastos.

USOS TERAPÉUTICOS

INHIBIDORES DE ANTAGONISTAS. Los tNSAID no selectivos y aquéllos con inhibición selectiva de COX-2, se utilizan ampliamente como fármacos antiinflamatorios, mientras que para la cardioprotección con frecuencia se utilizan dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Los antagonistas de leucotrienos son útiles en la clínica en el tratamiento del asma y los agonistas FP se utilizan en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto (capítulo 64). Los agonistas de EP se utilizan para inducir el trabajo de parto y para reducir la irritación gástrica por tNSAID. Los antagonistas DP_1 pueden ser de utilidad para el tratamiento del eritema facial relacionado con la administración de niacina. Los antagonistas orales activos de LTC_4 y D_4, que antagonizan los receptores de $CisLT_1$, se utilizan en el tratamiento del asma leve a moderadamente grave (capítulo 36). También han mostrado su eficacia en pacientes con asma inducida por ácido acetilsalicílico. Los prostanoides tienen una semivida corta en la circulación y su administración sistémica produce efectos secundarios significativos. Sin embargo, varios prostanoides son de utilidad clínica en las siguientes situaciones.

Aborto terapéutico. PGE, PGF y sus análogos se utilizan para la inducción del trabajo de parto y para la terminación del embarazo en cualquier etapa, al favorecer las contracciones uterinas. La dinoprostona es una preparación sintética de PGE_2, que se aprobó para la inducción del aborto en el segundo trimestre del embarazo, para el huevo muerto retenido y para la dilatación cervical antes de la inducción del trabajo de parto, así como para el tratamiento de molas hidatídicas benignas. La administración sistémica o intravaginal de misoprostol, un análogo de PGE_1, en combinación con mifepristona (RU486) o metotrexato es muy eficaz en la terminación del embarazo en etapas tempranas. Un análogo de $PGF_{2\alpha}$, el carboprost trometamina, se utiliza para la inducción del aborto en el segundo trimestre del embarazo y para controlar la hemorragia puerperal que no responde a los tratamientos convencionales.

Citoprotección gástrica. Se utilizan varios análogos de las prostaglandinas para suprimir la ulceración gástrica. El misoprostol es un análogo de PGE_1 que se ha aprobado para la prevención de las úlceras gástricas inducidas por NSAID.

Impotencia. El PGE_1 (alprostadilo), administrado en inyección intracavernosa o en supositorio uretral, es un tratamiento de segunda línea para la disfunción eréctil, ya que se prefieren los inhibidores de la PDE5 (capítulos 27 y 28).

Mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso. El conducto arterioso en recién nacidos es muy sensible a la vasodilatación por PGE_1. PGE_1 es muy eficaz en el tratamiento paliativo para mantener de manera transitoria la permeabilidad hasta que se realice la intervención quirúrgica.

Hipertensión pulmonar. El tratamiento a largo plazo con PGI_2 (prostaciclina; epoprostenol), a través de goteo continuo intravenoso, mejora los síntomas y puede retrasar o impedir la necesidad de trasplante pulmonar o pulmonar-cardiaco en varios pacientes. En la clínica se han utilizado varios análogos de PGI_2 con semivida larga. El iloprost puede administrarse por inhalación o por vía intravenosa (no disponible en Estados Unidos). El treprostinil (semivida cercana a 4 h) puede administrarse por vía subcutánea continua o por goteo continuo intravenoso.

Glaucoma. El latanoprost es un derivado de $PGF_{2\alpha}$ y fue el primer prostanoide utilizado para el tratamiento del glaucoma. Los prostanoides similares con efectos para reducir la presión ocular incluyen bimatoprost y travoprost. Estos fármacos actúan como agonistas en los receptores FP y se administran como gotas oftálmicas (capítulo 64).

FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS

El PAF es el *O*-alquil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina y representa una familia de fosfolípidos, porque los grupos alquilo en posición uno pueden variar de longitud de 12 a 18 átomos de carbono. En los neutrófilos del ser humano, el PAF consiste predominantemente de una mezcla de éteres de 16 y 18 carbonos, pero su composición puede cambiar cuando se estimula a las células. El PAF no se almacena en las células, sino que se sintetiza a partir de precursores acilo en respuesta a la estimulación mediante un proceso de dos pasos (figura 33-5).

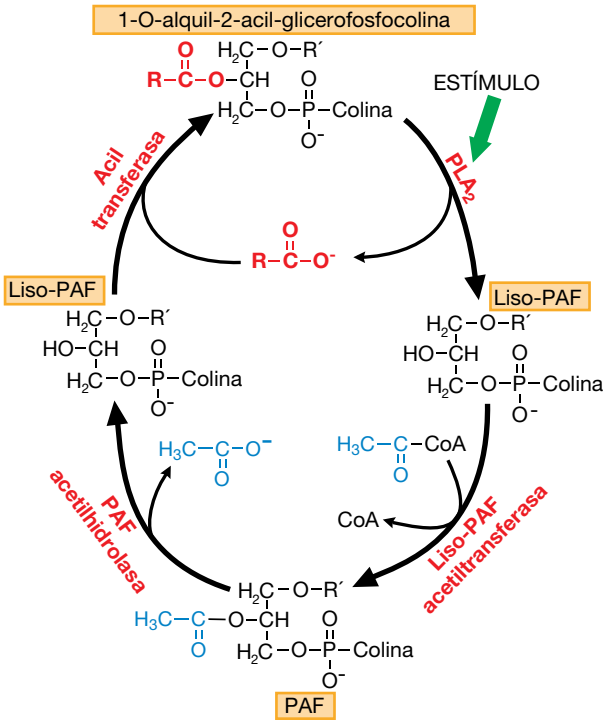


Figura 33-5 *Síntesis y degradación del factor activador de las plaquetas (PAF).* La síntesis ocurre en dos pasos. En el primer paso, la PLA_2 activada desdobla la 1-O-alquil-2-acil-glicerofosfocolina de membrana para formar liso-PAF y ácidos grasos libres (por lo general ácido araquidónico, que puede metabolizarse para producir eicosanoides). En el segundo paso, limitante de la velocidad de la reacción, se forma PAF a partir de liso-PAF por acción de una acetiltransferasa, conocida como acetil CoA-liso-PAF. La síntesis de PAF puede verse estimulada durante las reacciones de antígeno-anticuerpo o por diversos agentes, lo que incluye péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y otros autacoides; el PAF también puede estimular su propia formación. La síntesis de PAF es regulada por la disponibilidad de Ca^{2+}. El PAF sufre degradación por la inversión de los pasos sintéticos, desacetilación por acción de acetil hidroxilasas (AH), seguida de acilación en la posición 2 para producir nuevamente la 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina. La síntesis de PAF también puede ocurrir de *novo*: una molécula de fosfocolina se transfiere a un alquil-acetil glicerol por una transferasa diferente de liso-glicerofosfato acetil-CoA. CoA, coenzima A.

El PAF es sintetizado por plaquetas, neutrófilos, monocitos, células cebadas, eosinófilos, células mesangiales renales, células de la médula renal y células del endotelio vascular. Dependiendo del tipo celular, el PAF puede permanecer asociado con la célula o ser secretado. Por ejemplo, el PAF se libera de los monocitos, pero se retiene en los leucocitos y células endoteliales. En las células endoteliales, el PAF se despliega en la superficie celular para la señalización yuxtacrina y estimula la adherencia leucocítica. Las moléculas similares a PAF pueden formarse por fragmentación oxidativa de fosfolípidos de membrana (oxPL). Estos compuestos se incrementan en situaciones de tensión oxidativa, como el tabaquismo, y difieren estructuralmente del PAF en que contienen un ácido graso en la posición *sn*-1 del glicerol unido mediante un enlace éster y varios grupos acilo de cadena corta en posición *sn*-2. Los oxPL simulan la estructura de PAF lo suficiente para unirse a su receptor y desencadenan las mismas respuestas. El incremento de las concentraciones plasmáticas de PAF acil hidroxilasa (PAF-AH) se ha asociado con cáncer de colon, enfermedades cardiovasculares y apoplejía.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE PAF. El PAF extracelular ejerce su acción al estimular un GPCR específico. El receptor de PAF se acopla con G_q (para activar la vía PLC-IP_3- Ca^{2+}) y a G_i (para inhibir la adenilato ciclasa). La activación subsiguiente de las fosfolipasas A_2, C y D dan origen a múltiples mensajeros, lo que incluye prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico, TxA_2 o leucotrienos, los cuales pueden actuar como mediadores de los efectos de PAF.

Además, la MAP cinasa p38 es activada por la interacción del receptor de PAF con G_q, mientras que la activación de ERK puede ocurrir a través de la interacción con el receptor activado de PAF con G_q, G_o, G_γ, o bien, a través de la transactivación del receptor de EGF, lo que ocasiona la activación de NF-B. El PAF ejerce muchas de sus acciones

proinflamatorias importantes sin abandonar su origen celular. Por ejemplo, el PAF se sintetiza en forma regulada por las células endoteliales estimuladas por los mediadores inflamatorios. Este PAF está presente en la superficie del endotelio, donde activa el receptor de PAF en las células yuxtapuestas, incluidas las plaquetas, leucocitos polimorfonucleares y monocitos y también actúa de manera cooperativa con la selectinas P para favorecer la adhesión. Esta función del PAF es importante para organizar la interacción de las plaquetas y las células inflamatorias circulantes en el endotelio inflamado.

PARTICIPACIÓN DE PAF EN LA FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Respuesta inflamatoria y alérgica. La administración del factor activador de plaquetas (PAF) produce muchos de los signos y síntomas de choque anafiláctico. Sin embargo, los efectos de los antagonistas de PAF en el tratamiento de los trastornos inflamatorios y alérgicos ha sido desalentador. En pacientes con asma, los antagonistas de PAF inhiben parcialmente la vasoconstricción inducida por la exposición a antígenos, pero no en casos de exposición a metacolina, ejercicio o la inhalación de aire frío.

Aparato cardiovascular. El PAF es un vasodilatador potente en la mayor parte de los lechos vasculares; cuando se administra por vía intravenosa, causa hipotensión. La vasodilatación inducida por PAF es independiente de los efectos sobre la inervación simpática, el sistema renina-angiotensina o el metabolismo del ácido araquidónico y probablemente sea consecuencia de la combinación de acciones directas e indirectas. El PAF puede inducir vasoconstricción dependiendo de su concentración, del lecho vascular afectado y de la participación de leucocitos o plaquetas. La inyección intradérmica de PAF causa vasoconstricción inicial seguida de eritema y roncha típicas. El PAF incrementa la permeabilidad vascular y el edema en la misma forma que la histamina y bradicinina. El incremento en la permeabilidad se debe a la contracción de las células del endotelio venular, pero el PAF es más potente que la histamina o la bradicinina en un orden de magnitud 3.

Plaquetas. El receptor del PAF se expresa de manera constitutiva en la superficie de las plaquetas. El PAF estimula con gran potencial de agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*. Aunque esto se acompaña de la liberación de TxA_2 y de los gránulos plaquetarios, el PAF no requiere la presencia de TxA_2 o de otras sustancias agregantes para producir su efecto. La inyección intravenosa de PAF causa la formación de agregados plaquetarios intravasculares y trombocitopenia.

Leucocitos. El PAF es un activador potente y común de las células inflamatorias. Estimula diversas respuestas en los leucocitos polimorfonucleares (eosinófilos, neutrófilos, basófilos). El PAF estimula a los polimorfonucleares para que se agreguen, se desgranulen y produzcan radicales libres de oxígeno así como leucotrienos. El PAF es un quimiotáctico potente para los eosinófilos, neutrófilos y monocitos y favorece la adhesión de los polimorfonucleares con el endotelio, junto con otros sistemas de adhesión molecular, el rodamiento leucocítico, la adhesión estrecha y la migración a través de la monocapa endotelial. El PAF también estimula la liberación de histamina por los basófilos, activa las células cebadas e induce a los monocitos para que liberen citocinas. Además, el PAF favorece la agregación de monocitos y la desgranulación de eosinófilos.

Músculo liso. El PAF causa contracción del músculo liso del tubo digestivo, útero y pulmonar. Amplifica las contracciones uterinas espontáneas, las cuales se inhiben por la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. El PAF no afecta el músculo liso traqueal, pero ocasiona la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Cuando se administra en aerosol, el PAF incrementa la resistencia de las vías respiratorias y la respuesta a otros vasoconstrictores; también incrementa la secreción de moco y la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar.

Estómago. El PAF es el ulcerógeno más potente conocido. Cuando se administra por vía intravenosa, causa erosiones hemorrágicas de la mucosa gástrica que se extienden a la submucosa.

Riñón. El PAF disminuye el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, volumen urinario y la excreción de Na^+ sin cambios en el estado hemodinámico sistémico. El PAF ejerce un efecto bifásico mediado por receptores en las arteriolas aferentes, ocasionando su dilatación con bajas concentraciones y la constricción con concentraciones elevadas. El efecto vasoconstrictor parece ser mediado, al menos en parte, por productos derivados de COX, mientras que la vasodilatación es consecuencia de estimulación por la producción de NO por el endotelio.

Otros efectos. El PAF es un mediador potente de la angiogénesis y se ha implicado su participación en el cáncer prostático y mamario. La deficiencia de PAF-AH se ha asociado con incrementos pequeños en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares y trombóticas en algunas poblaciones en seres humanos.

Antagonistas de los receptores de PAF. Existen varios antagonistas experimentales del receptor de PAF, los cuales inhiben de manera selectiva las acciones de PAF *in vivo* e *in vitro*. Ninguno ha demostrado su utilidad clínica.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

34 capítulo Farmacoterapia de la inflamación, fiebre, dolor y gota

En este capítulo se describen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) utilizados para tratar la inflamación, dolor y fiebre, así como los fármacos empleados para el tratamiento de la hiperuricemia y gota. Los NSAID se revisan en primer lugar con base en su clase, después se describen con mayor detalle por grupos con similitud química. Muchas de las propiedades básicas de estos fármacos se resumen en los cuadros 34-2, 34-3, 34-4. La mayor parte de los NSAID tradicionales (tNSAID) disponibles a la fecha actúan al inhibir las prostaglandinas (PG) G/H sintasas, que por lo general se conocen como ciclooxigenasas (Cox; capítulo 33). La inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) parece mediar, en gran parte, las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los tNSAID, mientras que la inhibición simultánea de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) explica en gran medida, aunque no de manera exclusiva, los efectos secundarios indeseables en el tubo digestivo. Los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib) son un subgrupo de NSAID. El ácido acetilsalicílico acetila de manera irreversible COX; varias subclases estructurales de tNSAID incluyen derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno), derivados del ácido acético (indometacina) y ácidos enólicos (piroxicam) que compiten de forma reversible con el ácido araquidónico (AA) en el sitio activo de COX-1 y COX-2. El paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético eficaz a las dosis típicas, que inhiben de manera parcial las ciclooxigenasas, con actividad antiinflamatoria débil y con pocos efectos secundarios sobre el tubo digestivo en comparación con otros tNSAID.

INFLAMACIÓN, DOLOR Y FIEBRE

INFLAMACIÓN. El proceso inflamatorio es la respuesta a un estímulo nocivo. Puede ser desencadenado por agentes nocivos, infecciones, anticuerpos y lesiones físicas. La capacidad para desencadenar una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia al enfrentar a patógenos ambientales y lesiones; en algunas situaciones y enfermedades, la reacción inflamatoria puede ser exagerada y ocurrir sin un beneficio aparente, e incluso con efectos adversos graves. La respuesta inflamatoria se caracteriza por:

- Vasodilatación local transitoria con incremento de la permeabilidad capilar.
- Infiltración de leucocitos y las células fagocíticas.
- Degeneración hística y fibrosis.

Muchas moléculas participan en el mecanismo de resolución del proceso inflamatorio. Los mediadores importantes de la inflamación incluyen histamina, bradicinina, 5-HT, prostanoides, leucotrienos (LT) y factor activador de las plaquetas (PAF) (capítulo 33).

La biosíntesis de prostanoides se incrementa de manera significativa en el tejido inflamado. Los inhibidores de la COX deprimen la formación de prostanoides y son fármacos antiinflamatorios eficaces y muy utilizados. La prostaglandina E_2 (PGE_2) y la prostaciclina (PGI_2) son los prostanoides primarios que median la inflamación; incrementan el flujo sanguíneo local, la permeabilidad vascular y la infiltración de leucocitos mediante la activación de sus respectivos receptores, EP_2 e IP. Las PGD_2 es un producto principalmente de las células cebadas, que contribuye a la inflamación en respuestas alérgicas, en particular en el pulmón.

La activación de las células endoteliales desempeña una función clave para dirigir las células circulantes a los sitios de inflamación. La activación endotelial ocasiona adhesión leucocítica, conforme los leucocitos identifican selectinas L y P expresadas recientemente, así como selectinas E con sialil-Lewis X y otras glucoproteínas en la superficie leucocítica y la molécula 1 de adhesión intercelular endotelial (ICAM-1) con integrinas leucocíticas.

El reclutamiento de células inflamatorias a los sitios de lesión también involucra las interacciones concertadas de varios tipos de mediadores solubles. Éstos incluyen los factores del complemento C5a, PAF y el eicosanoide LTB_4 (capítulo 33). Todos actúan como agonistas quimioterápicos. Varias citocinas desempeñan funciones esenciales en la organización del proceso inflamatorio, en especial el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1). Otras citocinas y factores de crecimiento (p. ej., IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF) contribuyen a las manifestaciones de la respuesta inflamatoria. Las concentraciones de muchos de estos factores se incrementan en el tejido sinovial de pacientes con artritis inflamatoria. Los glucocorticoides interfieren con la síntesis y acciones de las citocinas, como IL-1 o

TNFα (capítulo 35). Aunque algunas acciones de estas citocinas se acompañan de la liberación de prostaglandinas y tromboxano A_2 (TxA_2), los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) parecen bloquear sólo los efectos pirógenos.

DOLOR. Los mediadores inflamatorios liberados de las células no neurales durante la lesión hística incrementan la sensibilidad de los nociceptores y potencia la percepción del dolor. Entre estos mediadores se encuentra la bradicinina, H^+, 5-HT, ATP, neurotrofinas (factor de crecimiento del tejido nervioso), leucotrienos y prostaglandinas. Las PGE_2 y PGI_2 reducen el umbral a la estimulación de los nociceptores, lo que causa *sensibilización periférica*. La actividad central de la PGE_2 y quizá de las PGD_2, PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$ contribuye a la *sensibilización central*, un incremento en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, que causan hiperalgesia y alodinia, en parte por pérdida de la inhibición de las vías glicinérgicas.

FIEBRE. El hipotálamo regula el punto de ajuste al cual se mantiene la temperatura corporal. Este punto de ajuste se eleva en casos de fiebre, como manifestación de una infección, o como consecuencia del daño hístico, inflamación, rechazo de injertos o cáncer. Estas alteraciones incrementan la formación de citocinas como IL-1β, IL-6, TNF-α e interferones, los cuales actúan como pirógenos endógenos. La fase inicial de la respuesta termorreguladora a tales pirógenos puede ser mediada por la liberación de ceramida en las neuronas del área preóptica en el hipotálamo anterior. Una respuesta tardía es mediada por la inducción coordinada de COX-2 y por la formación de la PGE_2. Esta prostaglandina puede cruzar la barrera hematoencefálica y actuar sobre EP_3 y quizá sobre los receptores EP_1 en las neuronas termosensibles. Esto ocasiona que el hipotálamo eleve la temperatura corporal al favorecer el incremento la producción de calor y disminuir su pérdida. Los NSAID suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE_2.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los NSAID se clasifican como NSAID tradicionales (tNSAID), que inhiben COX-1 y COX-2 y como *NSAID selectivos de COX-2*. La mayor parte de los NSAID son inhibidores competitivos, reversibles, de sitio activo de las enzimas ciclooxigenasas. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico acetila las isoenzimas y las inhibe de forma irreversible; así, a menudo el ácido acetilsalicílico se considera por separado de los tNSAID. De la misma forma, el paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero que carece en gran medida de actividad antiinflamatoria, también se considera por separado de este grupo.

La mayor parte de los tNSAID son ácidos orgánicos con cifras de pK_a relativamente bajas (figura 34-1). Incluso la nabumetona, un fármaco original no ácido, se convierte *in vivo* en un derivado activo de ácido acético. Como los ácidos orgánicos, los compuestos por lo general se absorben bien por vía oral, presentan altas cifras de unión a proteínas plasmáticas y se excretan por filtración glomerular o por secreción tubular. Se acumulan en sitios de inflamación, donde el pH es bajo, lo que podría confundir la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto farmacológico. La mayor parte de los NSAID selectivos de COX-2 son compuestos heterocíclicos diarílicos con cadenas laterales relativamente voluminosas, las cuales se alinean con una gran cavidad lateral en los conductos de unión con el ácido araquidónico de la COX-2, pero que oculta su orientación óptima en los conductos más pequeños de la COX-1. Los tNSAID y los NSAID selectivos de COX-2 por lo general son fármacos hidrófobos, una característica que les permite lograr el acceso a los conductos hidrófobos del araquidonato, lo que ocasiona características farmacocinéticas compartidas. Una vez más, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol son excepciones a esta regla.

MECANISMO DE ACCIÓN

INHIBICIÓN DE LA CICLOOXIGENASA. El principal efecto terapéutico de los NSAID se deriva de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía sintética de las prostaglandinas es la COX, también conocida como prostaglandinas G/H sintasa. Estas enzimas convierten el ácido araquidónico a un compuesto intermedio inestable, la PGG_2 y PGH_2, y ocasiona la producción de prostanoides, TxA_2 y diversas prostaglandinas (capítulo 33). Hay dos formas de ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de manera constitutiva en la mayor parte de las células y es la fuente predominante de prostanoides para las funciones de mantenimiento. Por el contrario, la COX-2 es inducida por acción de citocinas, fuerzas de corte y promotores tumorales y es la fuente más importante de formación de prostanoides durante la inflamación y quizá en el cáncer (capítulo 33). La COX-1 es la isoforma dominante en las células del epitelio gástrico y parece ser una fuente importante de la formación de prostaglandinas citoprotectoras. La inhibición de COX-1 explica los eventos adversos gástricos que son complicación del tratamiento con los tNSAID.

El ácido acetilsalicílico y los NSAID inhiben las ciclooxigenasas y la producción de prostaglandinas; no inhiben la vía de la lipooxigenasa (LOX) del metabolismo de ácido araquidónico y, por tanto, no suprimen la formación de leucotrienos (capítulo 33).

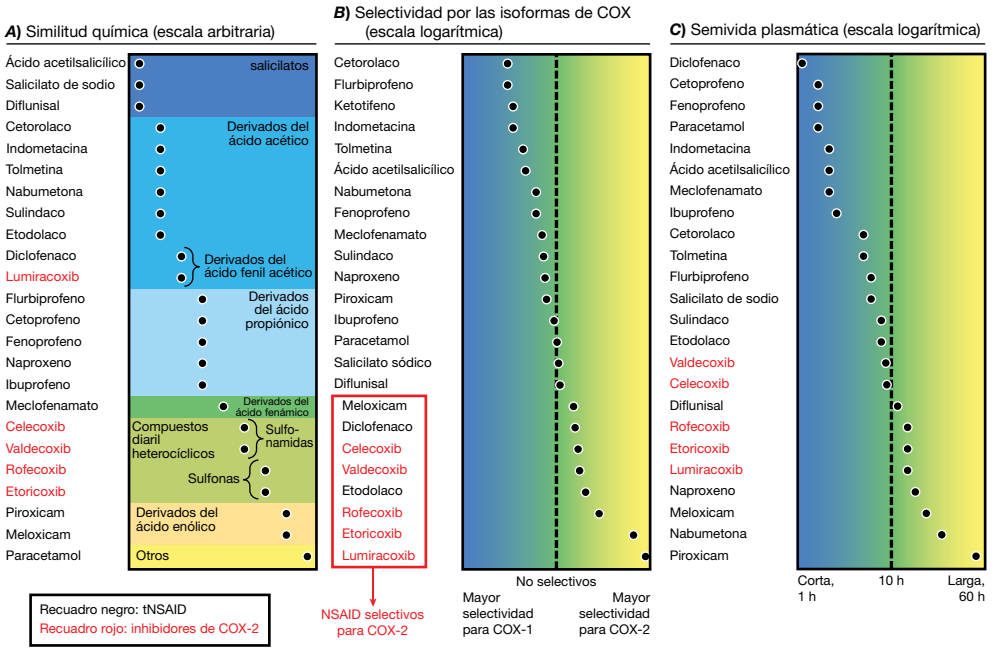


Figura 34-1 *Clasificación de los NSAID por similitud química (recuadro A), con base en la selectividad para la isoforma de ciclooxigenasa (COX) (recuadro B) y semivida plasmática (recuadro C).* Se realizó un gráfico de la selectividad para ciclooxigenasa con base en los datos publicados en Warner *et al.*, 1999, y FitzGerald y Patrono, 2001. tNSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

INHIBICIÓN IRREVERSIBLE DE LA CICLOOXIGENASA POR ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. El ácido acetilsalicílico realiza una modificación covalente de la COX-1 y COX-2, con lo que inhibe de manera irreversible la actividad de COX. Ésta es una diferencia importante en comparación con otros NSAID, porque la duración de los efectos del ácido acetilsalicílico se relacionan con la tasa de recambio de las ciclooxigenasas en los diferentes tejidos.

La importancia del recambio enzimático en la recuperación de la acción del ácido acetilsalicílico es más notable en plaquetas, las cuales, al ser fragmentos celulares anucleados, tienen una capacidad limitada para la síntesis de proteínas. Así, las consecuencias de la inhibición de COX-1 plaquetaria dura a lo largo de la vida de la plaqueta. La inhibición de la formación de TxA_2 plaquetarias dependiente de COX-1 es acumulativa con dosis repetidas de ácido acetilsalicílico (con cifras de 30 mg/día) y tarda alrededor de ocho a 12 días (el tiempo de recambio plaquetario) para que se recupere plenamente el efecto plaquetario una vez que se haya interrumpido el tratamiento. La única sensibilidad de las plaquetas a la inhibición con dosis tan bajas de ácido acetilsalicílico se relaciona con la inhibición en la circulación portal antes que el ácido acetilsalicílico sufra desacetilación a salicilato en el primer paso a través del hígado. A diferencia del ácido acetilsalicílico, el ácido salicílico no tiene capacidad acetiladora. Es un inhibidor competitivo débil y reversible de la ciclooxigenasa.

INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA CICLOOXIGENASA-2. El uso terapéutico de los tNSAID se ve limitado por su poca tolerabilidad gastrointestinal (GI). Como la COX-1 es la fuente predominante de prostaglandinas citoprotectoras formadas en el epitelio GI, se desarrollaron inhibidores selectivos de COX-2 para proporcionar una eficacia similar a los tNSAID, con mejor tolerabilidad GI. Al inicio se aprobaron seis inhibidores de COX-2 para su uso clínico: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y su profármaco parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. La mayor parte de los coxib han sido retirados del comercio por su perfil de efectos secundarios. A la fecha, el celecoxib es el único inhibidor COX-2 autorizado para su uso en Estados Unidos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Los NSAID se absorben con rapidez después de su ingestión oral y alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas en un término de 2 a 3 h. El consumo de alimentos puede retrasar la absorción y la disponibilidad sistémica (p. ej., fenoprofén, sulindaco). Los antiácidos que a menudo se prescriben en pacientes con tratamiento con NSAID

retrasan de manera variable la absorción. Algunos compuestos (p. ej., diclofenaco, nabumetona) sufren eliminación de primer paso o presistémica. El ácido acetilsalicílico inicia la acetilación de las plaquetas en término de minutos después de alcanzar la circulación portal.

La mayor parte de los NSAID se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (95 a 99%), por lo general a la albúmina. La elevada tasa de unión de los NSAID a las proteínas se acompaña de la posibilidad de desplazar otros fármacos, si compiten por los mismos sitios de unión. La mayor parte de los NSAID se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo y penetran con facilidad las articulaciones afectadas por artritis, lo que ocasiona concentraciones en el líquido sinovial en el intervalo de la mitad de la concentración plasmática (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, piroxicam). La mayor parte de los NSAID alcanzan concentraciones suficientes en el sistema nervioso central (SNC) para lograr un efecto analgésico central. El celecoxib es en particular un fármaco lipófilo que se desplaza con facilidad hacia el CNS. El lumiracoxib es más ácido que otros NSAID selectivos de COX-2, lo que puede favorecer su acumulación en los sitios de inflamación.

La semivida plasmática varía considerablemente entre los diferentes NSAID. El ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol tienen una semivida de 1 a 4 h, mientras que el piroxicam tiene una semivida cercana a 50 h en estado de equilibrio. La semivida de los NSAID selectivos para COX-2 varía (2 a 6 h para lumiracoxib, 6 a 12 h para celecoxib y 20 a 26 h para etoricoxib). La biotransformación hepática y la excreción renal son las principales vías de metabolismo y eliminación de la mayor parte de los NSAID. El paracetamol a dosis terapéuticas se oxida en pequeñas cantidades para formar trazas de un metabolito con gran actividad, el *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Después de una sobredosis (por lo general más de 10 g de paracetamol), se satura la principal vía metabólica y pueden formarse concentraciones hepatotóxicas de NAPQI (figura 4-5). Rara vez, otros NSAID pueden causar hepatotoxicidad (p. ej., diclofenaco, lumiracoxib). Los NSAID no suelen eliminarse por hemodiálisis por su extensa unión a proteínas plasmáticas; el ácido salicílico es una excepción a esta regla. Los NSAID no se recomiendan para enfermedades hepáticas renales avanzadas.

USOS TERAPÉUTICOS

Todos los NSAID son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero prácticamente carece de actividad antiinflamatoria.

INFLAMACIÓN. Los NSAID proporcionan sobre todo alivio sintomático para el dolor e inflamación relacionados con trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoide y artrosis. Algunos NSAID se han aprobado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y gota.

DOLOR. Los NSAID son eficaces sólo contra el dolor de intensidad baja a moderada. Aunque su eficacia máxima es mucho menor en comparación con los opioides, los NSAID carecen de los efectos secundarios indeseables de los opiáceos. La administración simultánea de NSAID puede reducir la dosis necesaria de opioides para lograr un control suficiente del dolor y reducir la probabilidad de efectos secundarios por los opioides. Los NSAID son en particular eficaces cuando la inflamación ha causado sensibilización central, periférica o ambas. Una excepción a esta regla es el dolor menstrual. La liberación de prostaglandinas por el endometrio durante la menstruación puede causar dolor abdominal, cólico intenso y otros síntomas de dismenorrea primaria; el tratamiento de esta alteración con NSAID ha tenido un éxito considerable. Los NSAID a menudo se utilizan para el tratamiento de crisis migrañosas y puede combinarse con otros fármacos como los triptanos (p. ej., las combinaciones fijas de naproxeno con sumatriptano) o con antieméticos para alivio de la náusea asociada. Los NSAID carecen de eficacia en casos de dolor neuropático.

FIEBRE. El tratamiento antipirético se reserva para pacientes en los que la fiebre puede ser nociva por sí misma y para aquellos que experimenten alivio considerable cuando se reduce la fiebre. Los NSAID reducen la fiebre en la mayor parte de las situaciones, pero no las variaciones circadianas en la temperatura o el incremento en la respuesta al ejercicio o al incremento de la temperatura ambiental. La COX-2 es la fuente predominante de prostaglandinas que median el incremento de la temperatura desencadenado por la administración de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos.

CIRCULACIÓN SISTÉMICA FETAL. Las prostaglandinas se han implicado en la conservación de la permeabilidad del conducto arterioso y se han utilizado indometacina, ibuprofeno y otros tNSAID en recién nacidos para el cierre de un conducto arterioso inapropiadamente permeable.

CARDIOPROTECCIÓN. La ingestión de ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, con la consecuente inhibición de la función plaquetaria. La superación permanente de la formación del TxA_2 plaquetario parece ser la causa del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo (p. ej., aquellos con infarto miocárdico previo) en 20 a 25%. Dosis bajas de ácido acetilsalicílico (< 100 mg/día) son relativamente selectivas para la COX-1 y se asocian con menor riesgo de eventos gastrointestinales adversos. Sin embargo, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico incrementan la incidencia de hemorragia gastrointestinal grave. También incrementan la incidencia de hemorragia intracraneal. Los beneficios del ácido acetilsalicílico sobrepasan los riesgos en el caso de la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. Dada su semivida relativamente corta y la inhibición reversible de la ciclooxigenasa, la mayor parte de otros tNSAID no parecen ofrecer la cardioprotección. Los datos sugieren que la cardioprotección se pierde cuando se combinan dosis bajas de ácido acetilsalicílico con ibuprofeno. Los NSAID selectivos de COX-2 carecen de actividad antiplaquetaria, porque las plaquetas maduras no expresan COX-2.

OTROS USOS CLÍNICOS

Mastocitosis sistémica. Es un trastorno en el cual hay una cantidad excesiva de células cebadas en la médula ósea, sistema reticuloendotelial, tubo digestivo, hueso y piel. En pacientes con mastocitosis sistémica, la PGD_2, liberada de las células cebadas es el principal mediador en los episodios graves de rubor, vasodilatación e hipotensión. La adición de ácido acetilsalicílico o ketotifeno ha proporcionado alivio. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico y otros tNSAID pueden causar desgranulación de las células cebadas, de forma que deben administrarse antagonistas de los receptores de histamina H_1 y H_2 antes de iniciar la administración de NSAID.

Tolerabilidad a la niacina. Grandes dosis de niacina (ácido nicotínico) reducen de manera eficaz las concentraciones séricas de colesterol, disminuyen las lipoproteínas de baja densidad e incrementan las lipoproteínas de alta densidad (capítulo 31). Sin embargo, la niacina induce rubor facial intenso mediado en gran medida por la liberación de PGD_2 en la piel, que puede inhibirse con el tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Quimioprevención del cáncer. Estudios epidemiológicos sugieren que el uso frecuente de ácido acetilsalicílico se acompaña de una reducción de hasta 50% en el riesgo de cáncer de colon. Se han realizado observaciones similares con NSAID en éste y en otros tipos de cáncer.

EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON NSAID

En el cuadro 34-1 se resumen los efectos adversos comunes del ácido acetilsalicílico y otros NSAID.

GASTROINTESTINALES. La mayor parte de los síntomas asociados con estos fármacos son de tipo GI, lo que incluye anorexia, náusea, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas pueden estar relacionados con la inducción de úlceras gástricas o intestinales, que se espera ocurra en 15 a 30% de los usuarios regulares. La observación puede complicarse con hemorragia, perforación u obstrucción. El riesgo se incrementa en aquellos con infección por *Helicobacter pylori*, consumo intenso de alcohol u otros factores de riesgo para lesión de la mucosa, lo que incluye el uso simultáneo de glucocorticoides. Todos los inhibidores selectivos de COX-2 tienen menos propensión a inducir úlceras gástricas que dosis de tNSAID con la misma eficacia.

Cuadro 34-1

Efectos secundarios comunes y compartidos por los NSAID.

APARATO O SISTEMA	MANIFESTACIONES
Tubo digestivo	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia, úlceras y erosiones gástricas.[a]
Plaquetas	Inhibición de la agregación plaquetaria,[a] propensión a la hemorragia.[a] Incrementan el riesgo de hemorragia.[a]
Renal	Retención de sal y agua, disminución de la excreción de uratos (en especial con ácido acetilsalicílico). Edema, deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal, cardiaca o cirrosis. ↓ Eficacia de los fármacos antihipertensivos. ↓ Eficacia de los diuréticos, hiperpotasemia.
Cardiovascular	Cierre del conducto arterioso, infarto miocárdico,[b] apoplejía,[b] trombosis.[b]
Sistema nervioso central	Cefalea, vértigo, mareo, confusión, hiperventilación (salicilatos).
Útero	Prolongación de la gestación, inhibición del trabajo de parto.
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora, edema angioneurótico, asma. Urticaria, rubor, hipotensión, estado de choque.

MI, Infarto de miocardio.

[a] Los efectos secundarios disminuyen con NSAID selectivos de COX-2.

[b] Con excepción de dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

CARDIOVASCULARES. Los NSAID selectivos de COX-2 se desarrollaron para mejorar la seguridad GI. Sin embargo, los estudios clínicos con celecoxib, valdecoxib y rofecoxib (estos dos últimos retirados del comercio) revelaron incremento en la incidencia de infarto miocárdico, apoplejía y trombosis. Los inhibidores de COX-2 disminuyeron la formación de PCI, pero no inhibieron la formación de tromboxanos TxA_2 catalizada por COX-1. La PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria y reduce el efecto protrombótico y el estímulo aterógeno inducido por TxA_2.

EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, FUNCIÓN RENAL Y RENOVASCULAR. Los NSAID y los inhibidores de COX-2 se han asociado con eventos adversos renales y renovasculares. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, nefropatía crónica, hipovolemia y otros estados de activación de los sistemas simpático-suprarrenal o del sistema renina angiotensina, la formación de prostaglandinas se torna crucial. Los NSAID se asocian con pérdida de la inhibición inducida por prostaglandinas de la reabsorción de Cl^- y la acción de la hormona antidiurética, lo que ocasiona retención de sal y agua. Estudios epidemiológicos sugieren que ocurren más a menudo complicaciones hipertensivas en pacientes tratados con coxib que con otros tNSAID.

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS. La nefropatía por analgésicos es un trastorno de insuficiencia renal progresiva lenta, que disminuye la capacidad de concentración de los túbulos renales y ocasiona piuria estéril. Los factores de riesgo son el uso crónico de dosis elevadas de combinaciones de NSAID e infecciones urinarias frecuentes.

EMBARAZO Y LA LACTANCIA. La expresión de COX-2 miometrial y las concentraciones de PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$ incrementan en forma notable el miometrio durante el trabajo de parto. Se ha demostrado en seres humanos la prolongación de la gestación con la administración de NSAID. Algunos NSAID, en particular la indometacina, se han utilizado para interrumpir el trabajo de parto prematuro, aunque esta indicación no ha sido autorizada. Sin embargo, su uso de esta manera se acompaña de cierre del conducto arterioso y afectación de la circulación fetal *in utero*, en particular en fetos de más de 32 semanas de gestación. Los inhibidores selectivos de COX-2 se han utilizado como fármacos tocolíticos; este uso se ha asociado con estenosis del conducto arterioso y oligohidramnios. Por último, el uso de NSAID y ácido acetilsalicílico al final del embarazo puede incrementar el riesgo de hemorragia puerperal. Por tanto, el embarazo, en especial cerca del término del mismo, es una contraindicación relativa para el uso de todos los NSAID. Además, su uso debe compararse con los riesgos potenciales para el feto, incluso en casos de trabajo de parto prematuro y, en especial, en casos de hipertensión inducida por el embarazo.

HIPERSENSIBILIDAD. Los síntomas de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y NSAID varían desde rinitis vasomotora, urticaria generalizada y asma bronquial hasta edema laríngeo, broncoconstricción, rubor, hipotensión y estado de choque. La intolerancia al ácido acetilsalicílico es una contraindicación para el tratamiento con otros NSAID por el riesgo de sensibilidad cruzada. El tratamiento de la hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico es similar al de otras acciones graves de hipersensibilidad, con apoyo de la función de los órganos vitales y la administración de adrenalina.

RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. Todas las formas de falla terapéutica con ácido acetilsalicílico se han denominado en conjunto como *resistencia al ácido acetilsalicílico*. Se han descrito variantes genéticas de COX-1 que se heredan en conjunto y que participan en la resistencia, pero no es clara la relación con los resultados clínicos.

SÍNDROME DE REYE. Por la posible asociación con síndrome de Reye, el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos están contraindicados en niños y adultos jóvenes menores de 20 años de edad con fiebre relacionada con enfermedad viral. El síndrome de Reye es una enfermedad grave y a menudo letal, que se caracteriza por inicio agudo con encefalopatía, disfunción hepática e infiltración adiposa del hígado y otras vísceras. Aunque se desconocen los mecanismos subyacentes a este trastorno patológico, la asociación epidemiológica entre el ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye es suficientemente fuerte como para que en las etiquetas de los fármacos que contienen ácido acetilsalicílico y subsalicilato de bismuto se indique el riesgo. Como el uso de ácido acetilsalicílico en ellos ha disminuido de manera espectacular, también ha habido una disminución en la incidencia de síndrome de Reye. El paracetamol no se implicado en dicho síndrome y es el fármaco preferido para el control de la fiebre en niños y adultos jóvenes.

USO SIMULTÁNEO DE NSAID Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN DOSIS BAJAS. Muchos pacientes combinan tNSAID o inhibidores de COX-2 con dosis bajas de ácido acetilsalicílico para "cardioprotección". Los estudios epidemiológicos sugieren que este tratamiento combinado incrementa de manera significativa la probabilidad de efectos adversos GI en comparación con otros NSAID.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) actúan, al menos en parte, al evitar el desdoblamiento de la cininas que estimulan la producción de prostaglandinas (figura 32-2). Así, es lógico que los NSAID podrían atenuar la eficacia de los inhibidores de la ACE al bloquear la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas. Por la hiperpotasemia, la combinación de NSAID e inhibidores de la ACE pueden producir bradicardia notable que ocasione síncope, en especial en individuos de edad avanzada y en pacientes con hipertensión, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica. Los corticoesteroides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden incrementar la frecuencia y gravedad de complicaciones GI cuando se combinan con NSAID. Los NSAID pueden aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben warfarina, porque casi todos los tNSAID suprimen de manera transitoria la función plaquetaria normal durante el intervalo de

dosificación y porque algunos NSAID también incrementan las concentraciones de warfarina al interferir con su metabolismo. Muchos NSAID presentan altas tasas de unión a proteínas plasmáticas, por lo que pueden desplazar a otros fármacos de sus sitios de unión. Tales interacciones pueden ocurrir en pacientes que reciben salicilatos u otros NSAID en conjunto con warfarina, hipoglucemiantes del grupo de la sulfonilureas o metotrexato; podría ser necesario ajustar la dosis de tales fármacos para evitar efectos tóxicos. Los pacientes que reciben litio deben vigilarse porque ciertos NSAID (p. ej., piroxicam) pueden reducir la excreción renal de este fármaco y ocasionar toxicidad, mientras que otros pueden reducir las concentraciones de litio (p. ej., sulindaco).

USO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y GERIÁTRICA

USOS TERAPÉUTICOS EN NIÑOS. Las indicaciones terapéuticas para el uso de NSAID en niños incluyen fiebre, dolor leve, dolor posoperatorio y trastornos inflamatorios, como la artritis juvenil y la enfermedad de Kawasaki. En niños sólo deben utilizarse fármacos que hayan sido estudiados ampliamente en esta población (paracetamol, ibuprofeno, naproxeno).

FARMACOCINÉTICA EN NIÑOS. Las recomendaciones para dosificación de NSAID con frecuencia se basan en la extrapolación de los datos farmacogenéticos obtenidos de adultos o de niños mayores de dos años de edad y a menudo hay datos insuficientes para la selección de la dosis en lactantes más pequeños. Por ejemplo, la farmacocinética del NSAID utilizado más a menudo en niños, el paracetamol, difiere sustancialmente en el periodo neonatal en comparación con niños mayores o adultos. La biodisponibilidad sistémica del paracetamol rectal en recién nacidos y prematuros es más elevada que en pacientes de mayor edad. La eliminación de paracetamol se reduce en recién nacidos prematuros, tal vez por su inmadurez en el sistema de conjugación de glucurónido (la sulfatación es la principal vía de biotransformación a esta edad). Por tanto, los intervalos de dosificación de paracetamol deben prolongarse (8 a 12 h) o disminuir las dosis diarias para evitar la acumulación y la toxicidad hepática. En recién nacidos y lactantes pequeños también se retrasa la eliminación de ácido acetilsalicílico en comparación con los adultos, lo que se acompaña de riesgo de acumulación. Las enfermedades también pueden afectar la eliminación de NSAID en niños. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno se reducen y se incrementa la depuración (casi 80%) en niños con fibrosis quística. Esto probablemente esté relacionado con las enfermedades GI y hepáticas relacionadas con esta enfermedad. La cinética del ácido acetilsalicílico se altera de manera notable durante la fase febril de la fiebre reumática o vasculitis de Kawasaki. La reducción de la albúmina sérica relacionada con estas enfermedades causa elevación de la concentración libre de salicilatos, lo que puede saturar el sistema de excreción renal con la consecuente acumulación de salicilatos en concentraciones tóxicas. Además de la reducción de la dosis, en estas circunstancias puede estar indicada la vigilancia de las concentraciones libres del fármaco.

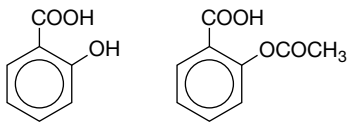
FARMACOCINÉTICA EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA. La eliminación de muchos NSAID se reduce en individuos de edad avanzada por los cambios en el metabolismo hepático. Los NSAID con una semivida larga y con un metabolismo principalmente oxidativo (como piroxicam, tenoxicam, celecoxib) tienen elevación de las concentraciones plasmáticas en pacientes de edad avanzada. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas después de la misma dosis de celecoxib pueden incrementarse hasta el doble en pacientes de más de 65 años en comparación con pacientes menores de 50 años de edad, lo que es indicación para el ajuste de la dosis. La capacidad de la albúmina plasmática para unirse a los fármacos disminuye en pacientes de edad avanzada y puede ocasionar concentraciones más elevadas de NSAID no unidos a proteínas. La mayor susceptibilidad de estos pacientes a las complicaciones GI puede ser consecuencia de la reducción de las defensas de la mucosa gástrica y de aumento de las concentraciones totales de NSAID o de NSAID libre en sangre. En términos generales, se recomienda que la mayor parte de los NSAID se inicien a la dosis más baja en personas de edad avanzada y que se incremente la dosis sólo si el efecto terapéutico es insuficiente.

PROPIEDADES ESPECÍFICAS DE LOS NSAID INDIVIDUALES

Las propiedades generales compartidas por los NSAID se revisaron en la sección previa "Fármacos antiinflamatorios no esteroideos". En esta sección se revisan características importantes de las sustancias individuales. Los NSAID se clasifican con base en su similitud química, como se muestra en la figura 34-1.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y OTROS SALICILATOS

Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina y sulfasalazina. El ácido acetilsalicílico es el fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio más consumido. Existe una amplia disponibilidad de este fármaco; se ha subestimado la posibilidad de uso inapropiado y de efectos tóxicos graves.



ÁCIDO SALICÍLICO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido salicílico es muy irritante, de forma que sólo puede utilizarse de manera externa; por tanto, hay varios derivados de este ácido, los cuales se han sintetizado para su uso sistémico. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico es el acetato éster del ácido salicílico. En el cuadro 34-2 se resumen las propiedades farmacocinéticas clínicas de dos salicilatos, ácido acetilsalicílico y diflunisal.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los salicilatos por lo general actúan por su contenido de ácido salicílico. Los efectos del ácido acetilsalicílico son causados en gran medida por su capacidad para acetilar proteínas, como se describe en la sección "Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por ácido acetilsalicílico".

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

ABSORCIÓN. Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben con rapidez, parcialmente en el estómago, pero la mayor parte ocurre en el intestino delgado. Se encuentran concentraciones plasmáticas apreciables en menos de 30 min; después de una sola dosis, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en casi 1 h y más tarde, disminuyen gradualmente. La tasa de absorción depende de la desintegración y de las tasas de disolución de las tabletas administradas, el pH en la superficie de la mucosa gástrica y el tiempo de vaciamiento gástrico. La presencia de alimentos retrasa la absorción de los salicilatos. La absorción rectal de los salicilatos suele ser más lenta que la absorción oral y es incompleta y variable.

El ácido salicílico se absorbe con rapidez a través de la piel intacta, en especial cuando se aplica con linimentos oleosos o en ungüentos; ha ocurrido envenenamiento sistémico por su aplicación en grandes áreas de la piel. El metilsalicilato se absorbe con rapidez cuando se aplica por vía cutánea; sin embargo, su absorción GI puede retrasarse por varias horas, por lo que es eficaz el lavado gástrico para la eliminación en casos de envenenamiento, incluso cuando se presentan varias horas después de la ingestión oral.

DISTRIBUCIÓN. Después de la absorción, los salicilatos se distribuyen ampliamente a la mayor parte de los tejidos corporales y líquidos transcelulares, principalmente por un proceso pasivo dependiente del pH. Los salicilatos se transportan activamente fuera del líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. Estos fármacos atraviesan con facilidad la barrera placentaria. El ácido acetilsalicílico por vía oral se absorbe sin cambios, aunque parte alcanza la circulación sistémica en forma de ácido salicílico después de la hidrólisis por esterasas en la mucosa GI y hepática. En términos generales, 80 a 90% del salicilato en plasma se une a proteínas, en especial a la albúmina; la proporción de salicilatos unidos a proteínas disminuye conforme se incrementan las concentraciones plasmáticas. La hipoalbuminemia, como puede ocurrir en casos de artritis reumatoide, se asocia con concentraciones proporcionalmente elevadas de salicilatos libres en plasma. Los salicilatos compiten con diversos compuestos para los sitios de unión a proteínas plasmáticas; éstos incluyen tiroxina, triyodotironina, penicilina, difenilhidantoinato, sulfinpirazona, bilirrubinas, ácido úrico y otros NSAID como el naproxeno. El ácido acetilsalicílico se une en una extensión más limitada; sin embargo, causa acetilación de la albúmina plasmática humana *in vivo* por medio de una reacción con el grupo ε-amino de la lisina y puede cambiar la unión de otros fármacos a la albúmina. El ácido acetilsalicílico también causa acetilación de hormonas, DNA, hemoglobina y de otras proteínas.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Los tres principales productos metabólicos son el ácido salicilúrico (conjugado de glicina), el glucurónido fenólico o éter y el glucurónido éster o acilo. Los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la orina. La excreción de salicilatos libres es variable y depende de la dosis y del pH urinario. Por ejemplo, la depuración de salicilatos es casi cuatro veces más elevada a un pH de 8 que a un pH de 6 y también se incrementa la eliminación a través de filtración glomerular con pH de 8. Las tasas altas de flujo urinario disminuyen la reabsorción tubular, mientras que ocurre lo contrario en casos de oliguria. La semivida plasmática para el ácido acetilsalicílico es de casi 20 min y para los salicilatos es de 2 a 3 h en dosis antiplaquetarias, incrementándose hasta 12 h con las dosis antiinflamatorias habituales. La semivida de los salicilatos puede incrementarse de 15 a 30 h con dosis terapéuticas elevadas o cuando ocurre intoxicación. Esta eliminación dependiente de la dosis es consecuencia de la capacidad limitada del hígado para formar ácido salicilúrico y el glucurónido fenólico, lo que ocasiona una mayor proporción de fármacos sin cambios excretados en la orina con dosis elevadas. La eliminación de salicilatos se reduce y se incrementa de manera significativa la exposición a los salicilatos en personas de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de salicilatos se incrementan en casos de enfermedades que alteran la tasa de filtración glomerular o que reducen la secreción tubular proximal, como en enfermedades renales o en la presencia de inhibidores que compiten por el sistema de transporte (p. ej., probenecid).

USOS TERAPÉUTICOS

USO SISTÉMICO. La dosis *analgésica y antipirética* del ácido acetilsalicílico para adultos es de 324 a 1 000 mg/día oral cada 4 a 6 h. La dosis antiinflamatoria recomendada para casos de *artritis, espondiloartropatías y lupus eritematoso sistémico* (SLE, *systemic lupus erythematosus*) varía de 3 a 4 g/día, en dosis divididas. La dosis diaria máxima recomendada de ácido acetilsalicílico para adultos y niños mayores de 12 años de edad es de 4 g. La administración rectal de supositorios de ácido acetilsalicílico puede preferirse en lactantes o cuando no es posible utilizar la vía oral. Los salicilatos suprimen los signos clínicos y mejoran la inflamación hística en la fiebre reumática aguda. Otros

Cuadro 34-2

Comparación de los NSAID: salicilatos, paracetamol y derivados del ácido acético.

CLASE/ fármaco	FARMACOCINÉTICA		DOSIFICACIÓN[d]		COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Salicilatos						
Ácido acetilsalicílico	C_p máxima[a]	1 h	Antiplaquetaria	40 a 80 mg/día	Inhibición permanente de COX-1	
			Dolor/fiebre	325 a 650 mg cada 4 a 6 h	Principales efectos secundarios: GI, incrementó el tiempo de sangrado, hipersensibilidad	
	Unión a proteínas	80 a 90%				
	Metabolitos[b]	Ácido salicilúrico				
	Semivida, terapéutica[c]	2 a 3 h	Fiebre reumática, niños	10 mg/kg cada 4 a 6 h	Evitar en niños con enfermedad febril aguda	
	Semivida, dosis tóxica	15 a 30 h				
Diflunisal	C_p máxima	2 a 3 h	250 a 500 mg cada 8 a 12 h		No se metaboliza a salicilatos	Analgésico y antiinflamatorio, cuatro a cinco veces más potente
	Unión a proteínas	99%			Inhibidor competitivo de COX	Antipirético débil
	Metabolitos	Glucurónido			Se excreta en la leche materna	Menos efectos secundarios de tipo plaquetario y GI
	Semivida	8 a 12 h				
Derivados del paraamino fenol						
Paracetamol	C_p máxima	1 a 2 h	10 a 15 mg/kg cada 4 h (un máximo de cinco dosis en 24 h)		Inhibidor débil e inespecífico en las dosis habituales	Equivalente como analgésico/ antipirético
	Unión a proteínas	90%			La potencia puede ser modulada por peróxidos	Efectos antiinflamatorios, GI y plaquetarios menores que con ácido acetilsalicílico en dosis de 1 000 mg/día
	Metabolitos	Glucurónidos (60%); sulfatos (35%)			Sobredosis ⇒ Metabolitos tóxicos, necrosis hepática	
	Semivida	2 horas				
Derivados del ácido acético						
Indometacina	C_p máxima	1 a 2 horas	25 mg dos o tres veces al día; 75 a 100 mg por los noches		Efectos secundarios (3 a 50%): cefalea frontal, neutropenia, trombocitopenia; en 20% de los casos se interrumpe el tratamiento	10 a 40 veces más potente; la dosis limita la tolerancia
	Unión a proteínas	90%				
	Metabolitos	*O*-desmetil (50%); sin cambios (20%)				
	Semivida	2.5 h				

Sulindaco	C_p máxima Metabolitos Semivida	1 a 2 h; el metabolito activo sulfato 8 h; notable circulación enterohepática Conjugados de sulfona (30%); conjugados de sulindaco (25%) 7 h; 18 h para el metabolito activo	150 a 200 mg cada 12 h	20% de efectos secundarios GI; 10% del SNC	Eficacia comparable
Etodolaco	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	1 h 99% Metabolitos hepáticos 7 h	200 a 400 mg cada 6 u 8 h	Cierta selectividad para COX-2 *in vitro*	100 mg de etodolac tienen una eficacia similar a 650 mg de ácido acetilsalicílico, y probablemente el etodolac es mejor tolerado
Tolmetina	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	20 a 60 min 99% Conjugados carboxilato 5 h	Adultos: 400 a 600 mg cada 8 h Niños > 2 años: 20 mg/kg/día, divididos en tres o cuatro dosis	El alimento retrasa la absorción y retrasa la aparición de la concentración máxima Puede persistir en líquido sinovial ⇒ eficacia biológica y se incrementa la semivida plasmática	Eficacia similar; en 25 a 40% de los casos se desarrollan efectos secundarios; 5 a 10% de los pacientes interrumpen el tratamiento
Cetorolaco	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	30 a 60 min 99% Glucurónido (90%) 4 a 6 h	< 65 años: 20 mg vía oral y después 10 mg cada 4 a 6 h (máx: 40 mg en 24 h) > 65 años: 10 mg cada 4 a 6 h (max: 40 mg en 24 h)	Por vía parenteral (60 mg IM y después, 30 mg cada 6 h o 30 mg IV cada 6 h) Disponible en presentación como colirio	Analgésico potente. Poca actividad antiinflamatoria
Diclofenaco	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	2 a 3 h 99% Glucurónido y sulfato (renal 65%; bilis 35%) 1 a 2 h	50 mg cada 8 h o 75 mg cada 12 h	Disponible como gel tópico, solución oral, tabletas combinadas con misoprostol Efecto de primer paso; biodisponibilidad oral, 50%	Más potente: efectos secundarios en 20% interrumpción del tratamiento en 2%; elevación de enzimas hepáticas en 15%

Para explicaciones sobre la nomenclatura, véase el pie de cuadro 34-4.

salicilatos disponibles para uso sistémico incluyen el salsalato (ácido salicilsalicílico), salicilato de magnesio y una combinación de salicilato de colina y salicilato de magnesio (trisalicilato de colina-magnesio).

El diflunisal es un derivado difluoro fenilo del ácido salicílico que no se convierte a ácido salicílico *in vivo*; es un inhibidor competitivo de COX; es un antiinflamatorio potente pero que prácticamente carece de efectos antipiréticos, quizá por su mala penetración al sistema nervioso central. El fármaco se ha utilizado como analgésico en el tratamiento de la *artrosis* y lesiones del músculo estriado o esguinces; en tales circunstancias, es tres a cuatro veces más potente que el ácido acetilsalicílico. La dosis inicial habitual es de 1 000 mg seguido de 500 mg cada 8 a 12 h. El diflunisal produce pocos efectos secundarios de tipo auditivo (véase la sección "Efectos ototóxicos") y parece causar menos efectos GI y antiplaquetarios en comparación con el ácido acetilsalicílico.

USOS LOCALES. La mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) es un salicilato que se utiliza por sus efectos locales en el tratamiento de la *enfermedad intestinal inflamatoria* (figura 47-4). Las preparaciones orales que suministran el fármaco al tubo digestivo bajo son eficaces en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (en particular, colitis ulcerosa). Estas preparaciones dependen de cubiertas entérica sensibles al pH y de otros mecanismos de liberación tardía, como la unión con radicales para crear compuestos originales que se absorben mal y que deben ser desdoblados por bacterias en el colon para dar origen al fármaco activo. Algunos medicamentos de venta sin receta para aliviar la indigestión y diarrea contienen subsalicilato de bismuto y otros tienen el potencial de causar intoxicación por salicilatos, en particular en niños.

La acción queratolítica del ácido salicílico libre se emplea para el tratamiento local de verrugas, callosidades, infecciones micóticas y ciertos tipos de dermatitis eccematosa. Después del tratamiento con ácido salicílico, las células hísticas se hinchan, se reblandecen y presentan descamación. El metilsalicilato (aceite de gaulteria) es un ingrediente común de ungüentos y de linimentos que producen sensación de calor profundo y que se utilizan en el tratamiento del dolor musculoesquelético. La aplicación cutánea de metilsalicilato puede ocasionar concentraciones sistémicas de salicilato activas, e incluso tóxicas; se ha reportado que se prolonga el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

EFECTOS ADVERSOS

RESPIRACIÓN. Los salicilatos incrementan el consumo de oxígeno y la producción de CO_2 (en especial en el músculo estriado) cuando se administran en dosis antiinflamatorias, como consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. El incremento en la producción de CO_2 estimula la respiración. Los salicilatos también estimulan directamente el centro respiratorio en el bulbo raquídeo. La frecuencia respiratoria y la profundidad de la metilación se incrementan, se reduce la PCO_2 y sobreviene alcalosis respiratoria primaria.

EFECTOS SOBRE EL EQUILIBRIO ÁCIDO BÁSICO, ELECTROLÍTICO Y SOBRE LA FUNCIÓN RENAL. Dosis terapéuticas de salicilatos producen cambios definidos en el equilibrio ácido básico y en el patrón electrolítico. La compensación para el evento inicial, la alcalosis respiratoria, se logra con el incremento la excreción renal de bicarbonato, lo que se acompaña de incremento en la excreción de Na^+ y K^+; se reducen las concentraciones plasmáticas de bicarbonato y el pH sanguíneo regresa a lo normal. Ésta es la etapa de ácidos renal compensadora; se observa más a menudo en adultos que reciben tratamiento intensivo con salicilatos y rara vez continúa, a menos que sobrevengan efectos tóxicos (véase la sección "Intoxicación por salicilatos"). Los salicilatos causan retención de sal y agua así como reducción aguda de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía o hipovolemia. El uso a largo plazo de salicilatos rara vez se acompaña de nefrotoxicidad, pero la ingestión prolongada y excesiva de mezclas de analgésicos que contienen salicilatos en combinación con otros NSAID pueden producir necrosis papilar y nefritis intersticial (véase la sección "Nefropatía por analgésicos").

EFECTOS CARDIOVASCULARES. Pueden utilizarse dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg/día) por su efecto cardioprotector. A dosis terapéuticas elevadas (≥ 3 g/día) como puede ocurrir en casos de fiebre reumática aguda, la retención de sal y agua pueden ocasionar incremento del volumen plasmático circulante (≤ 20%) y disminución del hematócrito (por dilución). Existe tendencia a la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos por efecto directo sobre el músculo liso vascular. Se incrementan el gasto y el trabajo cardiacos. Los individuos con carditis o con compromiso de la función cardiaca podrían no tener una reserva cardiaca suficiente para satisfacer el incremento de las demandas y podría ocurrir insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar. Dosis elevadas de salicilatos pueden producir edema pulmonar no cardiógeno, en particular en pacientes de edad avanzada que ingieren salicilatos de manera regular o por periodos prolongados.

EFECTOS GASTROINTESTINALES. La ingestión de salicilatos puede ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito. También pueden causar ulceración gástrica, exacerbación de los síntomas de úlcera péptica (pirosis, dispepsia), hemorragia GI y gastritis erosiva. Estos efectos ocurren principalmente con los salicilatos acetil A2 (p. ej., ácido acetilsalicílico). Como los salicilatos no acetilados carecen de la capacidad para acetilar la COX y de inhibir de manera irreversible su actividad, son inhibidores más débiles que el ácido acetilsalicílico.

EFECTOS HEPÁTICOS. Los salicilatos pueden causar lesión hepática; por lo general después del consumo de dosis elevadas de salicilatos que ocasionen concentraciones plasmáticas > 150 µg/ml, la lesión no es un efecto agudo; más

bien ocurre de manera característica después de varios meses de tratamiento. La mayor parte de los casos ocurren en pacientes con colagenopatías. No suele haber síntomas, simplemente ocurre un incremento en las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas, pero algunos pacientes perciben molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen y dolor a la palpación. Es poco común la ictericia evidente. La lesión suele ser reversible una vez que se interrumpe la administración de salicilatos. Sin embargo, el uso de salicilatos está contraindicado en pacientes con hepatopatía crónica. Evidencia considerable implica el uso de salicilatos como un factor importante en la lesión hepática grave y en la encefalopatía observada en el síndrome de Reye. Grandes dosis de salicilatos pueden causar hiperglucemia y glucosuria y agotar el glucógeno hepático y muscular.

EFECTOS URICOSÚRICOS. El efecto de los salicilatos en la excreción de ácido úrico depende de manera notable de la dosis. Las dosis bajas (1 o 2 g/día) pueden disminuir la excreción de uratos y elevan las concentraciones plasmáticas de urato; dosis intermedias (2 a 3 g/día) por lo general no alteran la excreción de uratos. Dosis elevadas (> 5 g por día) inducen uricosuria y reducen las concentraciones plasmáticas de uratos; sin embargo, dichas dosis se toleran mal. Dosis pequeñas de salicilatos pueden antagonizar los efectos del probenecid y otros fármacos uricosúricos que disminuyen la reabsorción tubular de ácido úrico.

EFECTOS HEMATOLÓGICOS. El efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico se basa en la inhibición irreversible de la función plaquetaria. Si es posible, debe interrumpirse el tratamiento con ácido acetilsalicílico al menos una semana antes de una intervención quirúrgica; sin embargo, a menudo se recomienda la administración de éste antes de la colocación de endoprótesis en las arterias carótidas, endarterectomía carotídea, derivación arterial infrainguinal e intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Los pacientes con daño hepático grave, hipoproteinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia deben evitar el consumo de ácido acetilsalicílico, porque la inhibición de la hemostasia plaquetaria puede ocasionar hemorragia. Dicho fármaco se utiliza ampliamente para profilaxis de enfermedad tromboembólica.

OTOTOXICIDAD. Con el tratamiento con dosis elevadas de salicilatos ocurren a menudo complicaciones como alteración en la agudeza auditiva, alteración en la percepción de los sonidos y tinnitus. En ocasiones, con dosis bajas se observan síntomas de ototoxicidad. Los síntomas suelen resolverse en dos o tres días después de interrumpir el tratamiento. La mayor parte de los inhibidores competitivos de COX no se asocian con hipoacusia o tinnitus, por lo que es probable un efecto directo del ácido salicílico más que un efecto en la supresión de prostaglandinas.

SALICILATOS Y EMBARAZO. Los recién nacidos hijos de madres que ingirieron salicilatos por periodos prolongados pueden tener peso significativamente reducido al nacimiento. Cuando se administra durante el tercer trimestre, hay un incremento en la mortalidad perinatal, anemia y parto complicado; por tanto, se evita su consumo durante este periodo. Los NSAID en el tercer trimestre del embarazo pueden causar cierre prematuro del conducto arterioso.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las concentraciones plasmáticas de salicilatos por lo general se afectan poco por la acción de otros fármacos, pero la administración simultánea de ácido acetilsalicílico reduce la concentración de indometacina, naproxeno, cetoprofeno y fenoprofeno; las interacciones adversas de importancia del ácido acetilsalicílico con la warfarina, sulfonilureas y metotrexato se mencionan antes (en la sección de "Interacciones farmacológicas"). Otras interacciones del ácido acetilsalicílico incluyen el antagonismo de la natriuresis inducida por espironolactona y el antagonismo del transporte activo de penicilina del líquido cefalorraquídeo a la sangre. Los antiácidos con hidróxido de aluminio y magnesio pueden alcanizar la orina lo suficiente para incrementar la eliminación de ácido salicílico y reducir las concentraciones en estado de equilibrio. Por el contrario, la interrupción del tratamiento antiácido puede incrementar las concentraciones a cifras tóxicas.

INTOXICACIÓN POR SALICILATOS

A menudo ocurre envenenamiento o intoxicación grave por salicilatos en niños, que en ocasiones es letal. Los efectos en el sistema nervioso central son los más prominentes e incluyen hiperpnea intensa e hiperpirexia. Ha ocurrido la muerte por el uso de 10 a 30 g de salicilatos de sodio o ácido acetilsalicílico en adultos, pero también han ocurrido casos de ingestiones mucho más grandes (130 g de ácido acetilsalicílico en un caso) sin resultados letales. La dosis letal del metil salicilato (también conocido como aceite de gaulteria) es considerablemente inferior en comparación con la dosis de salicilato de sodio. El consumo de 4 ml (4.7 g) de metil salicilato pueden causar toxicidad sistémica grave en niños. La intoxicación crónica leve se conoce como *salicilismo*. Cuando se presenta en forma fluida, el síndrome incluye cefalea, mareo, tinnitus, trastornos de la audición, visión borrosa, confusión mental, lasitud, somnolencia, diaforesis, sed, hiperventilación, náusea, vómito y en ocasiones diarrea.

EFECTOS NEUROLÓGICOS. En dosis elevadas, los salicilatos tienen efectos tóxicos en el sistema nervioso central, que consisten en estimulación (incluso con convulsiones) seguida de depresión. Puede ocurrir confusión, mareo, tinnitus, sordera para tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma. Los salicilatos inducen náusea y vómito, que es consecuencia de la estimulación de sitios a los que tiene acceso el líquido cefalorraquídeo, probablemente en la zona quimiorreceptora desencadenante al nivel del bulbo raquídeo.

RESPIRACIÓN. Los efectos respiratorios de los salicilatos contribuyen al grave trastorno en el equilibrio acidobásico que caracteriza a los envenenamientos por este tipo de compuestos. Los salicilatos estimulan la respiración de manera

indirecta al causar desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y de manera directa, mediante la estimulación del centro respiratorio en el bulbo raquídeo (como se describió antes). El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa también ocasiona producción excesiva de calor y la toxicidad por salicilatos se acompaña de hipertermia, en particular en niños. La exposición prolongada a dosis elevadas de salicilatos ocasiona depresión del bulbo raquídeo con depresión respiratoria central y colapso circulatorio, como consecuencia de la depresión vasomotora. Como continúa el incremento en la producción de CO_2, sobreviene acidosis respiratoria. La insuficiencia respiratoria es la causa habitual de muerte en casos de envenenamiento por salicilatos.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO Y ELECTROLÍTICO. Dosis terapéuticas elevadas se asocian con alcalosis respiratoria primaria y acidosis renal compensatoria. La fase de alcalosis respiratoria primaria rara vez se identifica en niños con intoxicación por salicilatos. Suele manifestarse en un estado de acidosis mixta, respiratoria y metabólica, caracterizada por disminución del pH sanguíneo, bajas concentraciones plasmáticas de bicarbonato y P_{CO_2} plasmática normal o casi normal. La depresión directa de la respiración inducida por salicilatos evita la hiperventilación respiratoria adecuada para equilibrar el incremento la producción periférica de dióxido de carbono. En consecuencia, la P_{CO_2} plasmática se incrementa y disminuye el pH sanguíneo. Como la concentración plasmática de bicarbonato ya se encuentra baja por el incremento en la excreción renal de bicarbonato, el estado acidobásico en esta etapa es en esencia una acidosis respiratoria no compensada. Sin embargo, hay una acidosis metabólica verdadera agregada, la cual es causada por la acumulación de ácidos como consecuencia de tres procesos. *En primer lugar*, las concentraciones tóxicas de salicilatos desplazan alrededor de 2 a 3 meq/L de bicarbonato plasmático. *En segundo lugar*, ocurre depresión vasomotora causada por dosis tóxicas de salicilatos lo que afecta la función renal, con la consecuente acumulación de ácidos sulfúrico y fosfórico y puede sobrevenir insuficiencia renal. *En tercer lugar*, los salicilatos en dosis tóxicas pueden disminuir el metabolismo aerobio como consecuencia de la inhibición de diversas enzimas. Esta alteración en el metabolismo de carbohidratos ocasiona la acumulación de ácidos orgánicos, en especial ácidos pirúvico, láctico y acetoacético.

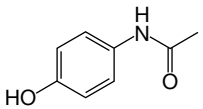
Las cifras bajas de P_{CO_2} plasmática ocasionan disminución de la reabsorción tubular renal de bicarbonato e incremento en la excreción renal de Na^+, K^+ y agua. La deshidratación puede ser grave, en particular en niños y ocurre con rapidez. Se pierde más agua que electrólitos a través de los pulmones y por sudor, por lo que la deshidratación suele asociarse con hipernatremia.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS DE SALICILATOS. El envenenamiento por salicilatos representa una urgencia aguda y puede sobrevenir la muerte pese a un tratamiento intensivo. La vigilancia de las concentraciones de salicilatos es una guía útil para el tratamiento, pero debe utilizarse en combinación con la valoración del estado clínico general del paciente, el equilibrio acidobásico, formulación del salicilato ingerido, tiempo transcurrido desde el consumo y la dosis. No existe un antídoto específico para el envenenamiento con salicilatos. El tratamiento inicia con una rápida valoración seguida de la valoración ABCD para urgencias médicas: A, permeabilidad de las vías respiratorias; B, respiración; C, circulación; D, descontaminación.

DERIVADOS DEL PARAAMINO FENOL

PARACETAMOL

El paracetamol es el metabolito activo de la fenacetina.



PARACETAMOL

El paracetamol se encuentra disponible para su venta sin receta y se utiliza como analgésico doméstico común. También se encuentra disponible en combinaciones de dosis fijas con analgésicos narcóticos y no narcóticos (lo que incluye ácido acetilsalicílico y otros salicilatos), barbitúricos, cafeína, remedios para la cefalea vascular, inductores del sueño, remedios para la odontología, antihistamínicos, antitusígenos, descongestivos, expectorantes, preparaciones para el resfriado común y tratamientos para el dolor faríngeo. El paracetamol se tolera bien y hay una baja incidencia de efectos secundarios GI. Sin embargo, la sobredosis aguda puede causar daño hepático grave (figura 4-4) y el número de envenenamientos con paracetamol continúa incrementándose.

MECANISMO DE ACCIÓN

El paracetamol tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares al ácido acetilsalicílico, pero posee efectos antiinflamatorios débiles. Se ha postulado que el paracetamol tiene poca capacidad para inhibir las isoformas de COX en presencia de altas concentraciones de peróxido, como ocurre en los sitios de inflamación. La inhibición de COX puede ser desproporcionada en el encéfalo, lo que explica su efecto antipirético.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

El paracetamol oral tiene una excelente biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en 30 a 60 min y su semivida en plasma es cercana a 2 h. La unión a proteínas plasmáticas es variable, pero es inferior en comparación con otros NSAID; sólo 20 50% se une a proteínas en las concentraciones encontradas en casos de intoxicaciones agudas. Casi 90 a 100% del fármaco puede recuperarse en la orina en el primer día de dosificación terapéutica, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (cuadro 34-2). Los niños, a diferencia de los adultos, tienen menor capacidad para la glucuronidación del fármaco. Una pequeña proporción de paracetamol sufre *N*-hidroxilación mediada por CYP para formar NAPQI, un compuesto intermedio muy reactivo.

USOS TERAPÉUTICOS

El paracetamol es adecuado para utilizarlo como analgésico o antipirético; es de particular utilidad en pacientes en quienes está contraindicada la administración de ácido acetilsalicílico (p. ej., aquellos con úlcera péptica, hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, niños con enfermedades febriles). La dosis habitual de paracetamol es de 325 a 650 mg cada 4 a 6 h; la dosis diaria no debe exceder 4 000 mg (2 000 mg/día en individuos con alcoholismo crónico). Las dosis únicas para niños de dos a 11 años de edad varían de 160 a 480 mg, lo que depende de la edad y peso; no deben administrarse más de cinco dosis en 24 h. Puede utilizarse una dosificación de 10 mg/kg. Ya está disponible una preparación inyectable (véase una revisión reciente en la página electrónica de Goodman & Gilman en www.AccessMedicine.com).

EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

El paracetamol por lo general se tolera bien. El exantema y otras reacciones alérgicas ocurren de forma ocasional, pero podrían ser graves y acompañarse de fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa. Los pacientes que muestran reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez muestran sensibilidad al paracetamol. Los efectos secundarios agudos más graves de la sobredosis de paracetamol es la necrosis hepática potencialmente letal. La lesión hepática con paracetamol implica la conversión del fármaco a su metabolito tóxico, NAPQI. Las vías de conjugación de glucurónido y sulfato se saturan, lo que incrementa la cantidad de *N*-hidroxilación mediada por CYP para formar NAPQI. Éste se elimina con rapidez por conjugación con GSH y después se metaboliza a ácido mercaptúrico y se excretan en la orina. En casos de sobredosis por paracetamol, se agotan las concentraciones hepatocelulares de GSH. Los metabolitos muy reactivos de NAPQI presentan unión covalente a las macromoléculas celulares, ocasionando disfunción de los sistemas enzimáticos y trastornos metabólicos y estructurales. Además, el agotamiento del GSH intracelular hace que los hepatocitos sean muy susceptibles a la tensión oxidativa y apoptosis (figura 4-4). También pueden ocurrir necrosis tubular aguda renal y coma hipoglucémico.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS POR PARACETAMOL. En 90% de los pacientes con concentraciones plasmáticas de paracetamol >300 μg/ml a 4 h o con 45 μg/ml a 15 h después de la ingestión del fármaco ocurre daño hepático grave. El carbón activado, si se administra en las 4 h siguientes a la ingestión, disminuye la absorción de paracetamol en 50 a 90% y es el método preferido para la descontaminación gástrica. No suele recomendarse el lavado gástrico.

Está indicada la administración de *N*-acetil cisteína (NAC) para los individuos con alto riesgo de lesión hepática. La NAC actúa al destoxificar la NAPQI. Repone las reservas de GSH y puede conjugarse directamente con NAPQI, con lo que actúa como sustituto de GSH. Además del tratamiento con *N*-acetil cisteína, está indicado el tratamiento de sostén intensivo. Esto incluye el tratamiento de las insuficiencias hepática y renal, si ocurren, así como intubación de la vía respiratoria si el paciente presenta obnubilación. Puede aparecer hipoglucemia como consecuencia de la insuficiencia hepática y es necesario vigilar estrechamente las concentraciones de glucosa plasmática. La insuficiencia hepática fulminante es indicación para el trasplante hepático y debe contactarse un centro de trasplante hepático en etapas tempranas de la evolución de pacientes que desarrollan lesión hepática grave pese al tratamiento intensivo con *N*- acetil cisteína.

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

INDOMETACINA

La indometacina está indicada para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave, artrosis, artritis gotosa aguda, espondilitis anquilosante y hombro doloroso agudo. La indometacina es un inhibidor no selectivo potente de las ciclooxigenasas con mayor potencia que el ácido acetilsalicílico; también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares, deprime la biosíntesis de mucopolisacáridos y puede tener un efecto vasoconstrictor directo, independiente de COX. La indometacina tiene propiedades notables como antiinflamatorio, analgésico y antipirético, similares a las que presentan los salicilatos. En el cuadro 34-2 se resumen los datos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de la indometacina.

USOS TERAPÉUTICOS. Se calcula que la indometacina es casi 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico. La elevada tasa de intolerancia limita el uso de la indometacina como analgésico a largo plazo; está aprobada para el

cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros con peso entre 500 y 1 750 g, que tengan un conducto arterioso permeable con importancia hemodinámica y en aquellos en quienes se han intentado otras medidas de sostén. Es de esperarse el cierre exitoso del conducto arterioso en más de 70% de los recién nacidos tratados con este fármaco; la principal limitación en el tratamiento es la toxicidad renal; el tratamiento debe interrumpirse si el gasto urinario disminuye a < 0.6 ml/kg/h.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Un porcentaje muy elevado (35 a 50%) de pacientes que reciben indometacina experimentan síntomas adversos. Los eventos adversos GI son comunes y pueden ser letales; los individuos de edad avanzada se encuentran en un riesgo significativamente mayor. Puede ocurrir diarrea y en ocasiones se asocia con lesiones ulcerosas del intestino. Se ha reportado pancreatitis aguda y también casos de hepatitis, que son poco comunes pero potencialmente letales. El efecto más frecuente sobre el sistema nervioso central es la cefalea frontal intensa. Pueden ocurrir mareo, vértigo y confusión mental. Se han reportado convulsiones así como depresión intensa, psicosis, alucinaciones y suicidio. Se recomienda precaución cuando se administra indometacina a individuos de edad avanzada o que tienen enfermedades subyacentes como epilepsia, trastornos psiquiátricos o enfermedad de Parkinson porque existe un alto riesgo de desarrollar efectos secundarios graves en el sistema nervioso central. Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y rara vez anemia plástica.

SULINDACO

El sulindaco es un congénere de la indometacina, que posee la mitad de la potencia en comparación con ésta y que es un profármaco cuya actividad antiinflamatoria reside en el metabolito sulfuro (que es > 500 veces más potente que el sulindaco como inhibidor de la ciclooxigenasa, pero tiene casi 50% de la potencia en comparación con la indometacina). En el cuadro 34-2 se resumen los datos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. *Se aplican las mismas precauciones que para otros NSAID con respecto a los pacientes en riesgo de toxicidad GI, riesgo cardiovascular y afección renal*.

USOS TERAPÉUTICOS. El sulindaco se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante, tendonitis, bursitis y dolor de gota aguda. Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios son comparables con los obtenidos con el ácido acetilsalicílico. La dosis más común para adultos es de 150 a 200 mg cada 8 h.

EFECTOS SECUNDARIOS. Aunque la incidencia de toxicidad es inferior en comparación con la indometacina, son comunes las reacciones indeseables del sulindaco. Se observan los efectos GI secundarios típicos de los NSAID en casi 20% de los pacientes. Los efectos sobre el sistema nervioso central descritos antes para la indometacina se observan en < 10% de los pacientes. Ocurre exantema y prurito en 5% de los pacientes. Son menos comunes las elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas en plasma.

ETODOLACO

El etodolaco es un derivado del ácido acético con cierto grado de selectividad para COX-2 (cuadro 34-2). Con dosis antiinflamatorias, la frecuencia de irritación gástrica es inferior en comparación con otros tNSAID. Una dosis oral única de etodolaco (200 a 400 mg) proporciona analgesia posoperatoria que dura 6 a 8 h. El etodolaco también es eficaz en el tratamiento de la artrosis, artritis reumatoide y dolor leve a moderado; además, el fármaco parece tener propiedades uricosúricas. Se cuenta con preparaciones de liberación sostenida; es relativamente bien tolerado. Casi 5% de los pacientes que han tomado el fármaco por menos de un año interrumpen el tratamiento por los efectos secundarios GI, exantemas y efectos sobre el SNC.

TOLMETINA

La tolmetina se aprobó para el tratamiento de la artrosis, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil; también se ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. En el cuadro 34-2 se presentan los datos de absorción, distribución, metabolismo y excreción y la comparación con el ácido acetilsalicílico. Las dosis recomendadas de tolmetina (200 a 600 mg cada 8 h) por lo general se administra con los alimentos, leche o con antiácidos para disminuir las molestias abdominales. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas y la biodisponibilidad se reducen cuando el fármaco se consume con alimentos. Ocurren efectos secundarios en 25 a 40% de los pacientes que toman tolmetina. Los efectos secundarios GI son los más comunes (15%) y se ha observado ulceración gástrica. Ocurren efectos secundarios en el sistema nervioso central similares a los observados con indometacina y ácido acetilsalicílico, pero ocurren menos a menudo y son menos graves.

CETOROLACO

El cetorolaco es un analgésico potente pero con actividad antiinflamatoria moderada; su uso se limita a menos de cinco días para el dolor agudo que requiere analgesia similar a la producida por los opioides y puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa u oral. Las dosis típicas son de 30 a 60 mg (intramuscular), 15 a 30 mg (intravenosa) y 10 a 20 mg (oral). Tiene un inicio de acción rápido y corta duración de acción (cuadro 34-2). Se utiliza ampliamente en pacientes posoperados, pero no debe utilizarse para la analgesia obstétrica habitual. Se ha aprobado el uso de cetorolaco tópico (oftálmicos) para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional y la inflamación ocular posoperatoria. Los efectos secundarios incluyen somnolencia, mareo, cefalea, dolor GI, dispepsia, náusea y

dolor en el sitio de inyección. Las precauciones para el uso de cetorolaco resaltan la posibilidad de efectos GI adversos graves, trastornos renales, hemorragia y reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que reciben dosis más elevadas de las recomendadas o tratamiento simultáneo con otros NSAID y los individuos de edad avanzada se encuentran en riesgo particularmente elevado.

NABUMETONA

La nabumetona es el profármaco del ácido 6-metoxi-2-naftilacético; es un antiinflamatorio con eficacia sustancial en el tratamiento de la artritis reumatoide y artrosis. Sus propiedades farmacocinéticas se resumen y comparan en el cuadro 34-2. Se asocia con dolor abdominal cólico en la porción inferior del abdomen y con diarrea, pero la incidencia de ulceración GI parece ser inferior en comparación con otros tNSAID. Otros efectos secundarios incluyen exantema, cefalea, mareo, pirosis, tinnitus y prurito.

DICLOFENACO

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético, que se encuentra entre los NSAID utilizados más a menudo en Estados Unidos. Tiene actividad analgésica, antipiréticos y es antiinflamatorio. Su potencia es sustancialmente superior a la de la indometacina, naproxeno y muchos otros tNSAID. La selectividad de diclofenaco por COX-2 es similar a la del celecoxib. El diclofenaco muestra rápida absorción, unión amplia con proteínas y una semivida de 1 a 2 h (cuadro 34-2). La corta semivida hace necesario dosificar el diclofenaco a una dosis considerablemente más superior de la necesaria para inhibir por completo la COX-2 a concentraciones plasmáticas máximas a fin de evitar la inhibición a través del intervalo de dosificación. Existe un efecto sustancial de primer paso, de forma que menos de 50% del diclofenaco ingerido se encuentra disponible en la circulación sistémica. El fármaco se acumula en el líquido sinovial después de su administración oral, lo que explica la duración de su efecto terapéutico, que es considerablemente superior en comparación con la semivida plasmática.

USOS TERAPÉUTICOS. El diclofenaco se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante, dolor, dismenorrea primaria y migraña aguda. Existen varias preparaciones orales disponibles para proporcionar diversos tiempos de liberación; la dosis diaria habitual es de 100 a 200 mg, administrada en varias dosis divididas. Para la migraña, se encuentra disponible una forma en polvo para su disolución en agua; también se cuenta con un parche transdérmico en gel para su aplicación cutánea. Otra presentación es en combinación con misoprostol, un análogo de PGE_1; esta combinación conserva la eficacia del diclofenaco, al tiempo que reduce la frecuencia de úlceras GI y erosiones gástricas. Además, se cuenta con una solución oftálmica de diclofenaco para el tratamiento de la inflamación posoperatoria después de la extracción de catarata.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios (sobre todo GI) se observan en casi 20% de los pacientes. La incidencia de efectos secundarios GI es similar a la de los inhibidores selectivos de COX-2, celecoxib y etoricoxib. Se han observado reacciones de hipersensibilidad después de la aplicación tópica. En casi 5 a 15% de los pacientes ocurre elevación moderada, reversible de las transaminasas hepáticas en plasma. Deben vigilarse las concentraciones de transaminasas durante las primeras ocho semanas de tratamiento con diclofenaco. Los efectos indeseables incluyen efectos en el SNC, reacciones alérgicas, retención de líquidos, edema y alteración de la función renal. No se recomienda el fármaco para niños, mujeres lactantes o embarazadas. A diferencia del ibuprofeno, el diclofenaco no interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

Los derivados del ácido propiónico como **ibuprofeno, naproxeno**, **flurbiprofeno**, **fenoprofeno**, **cetoprofeno** y **oxaprozina** se encuentran disponibles en Estados Unidos (cuadro 34-3). El ibuprofeno es el tNSAID utilizado más a menudo en Estados Unidos y se encuentra disponible sin prescripción médica. El naproxeno tampoco necesita prescripción, pero tiene una semivida más prolongada pero variable. La oxaprozina tiene una semivida larga y puede administrarse una vez al día.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los derivados del ácido propiónico son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, con los efectos terapéuticos y secundarios comunes a otros tNSAID. Algunos de los derivados del ácido propiónico, en particular el naproxeno, tienen efectos inhibidores prominentes sobre la función leucocítica y algunos datos sugieren que el naproxeno podría tener una eficacia ligeramente mejor con respecto a la analgesia y alivio de la rigidez matutina. Esta sugerencia de beneficios que se basa en la farmacología clínica del naproxeno sugiere que algunos, pero no todos los individuos que reciben 500 mg cada 12 h, sufren inhibición plaquetaria en el intervalo de dosificación.

USOS TERAPÉUTICOS

Los derivados del ácido propiónico se han aprobado para su uso en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y artrosis. Algunos se han aprobado para el dolor, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda, tendinitis, bursitis y migraña y para el tratamiento de la dismenorrea primaria. Estos fármacos pueden tener una eficacia comparable con el ácido acetilsalicílico para el control de los signos y síntomas de artritis reumatoide y osteoartrosis.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se ha demostrado que el ibuprofeno interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. También existe evidencia de interacción similar entre el ácido acetilsalicílico y el naproxeno. Los derivados del ácido propiónico no han mostrado alterar la farmacocinética de hipoglucemiantes orales o warfarina.

IBUPROFENO

En el cuadro 34-3 se resume la farmacocinética comparativa del ibuprofeno.

USOS TERAPÉUTICOS. El ibuprofeno se encuentra disponible en forma de tabletas, cápsulas y cápsulas con gel que contienen 50 a 800 mg; en forma de gotas orales y también como suspensión oral. Las formas de dosificación que contienen ≤ 200 mg se encuentran disponibles sin prescripción médica. Está autorizado para su comercialización en combinaciones de dosis fijas con antihistamínicos, descongestivos, oxicodona e hidrocodona. La dosis habitual para el dolor leve moderado es de 400 mg cada 4 a 6 h, según sea necesario.

EFECTOS SECUNDARIOS. Al parecer el ibuprofeno se tolera mejor que el ácido acetilsalicílico e indometacina y se ha utilizado en pacientes con antecedente de intolerancia GI a otros tNSAID. Sin embargo, casi 5 a 15% de los pacientes experimentan efectos secundarios GI. Los efectos secundarios menos frecuentes del ibuprofeno incluyen exantema, trombocitopenia, cefalea, mareo, visión borrosa y en unos cuantos casos, ambliopía tóxica, retención de líquidos y edema. Los pacientes que desarrollan trastornos oculares deben interrumpir el uso de ibuprofeno. En ocasiones puede utilizarse en mujeres embarazadas; sin embargo, las preocupaciones con respecto a sus efectos en el tercer trimestre incluyen retraso del trabajo de parto. La excreción de la leche materna parece ser mínima, de forma que el ibuprofeno puede utilizarse con precaución en mujeres lactantes.

NAPROXENO

El naproxeno está disponible en forma de tabletas, tabletas de liberación tardía, tabletas de liberación controlada, cápsulas de gel y comprimidos que contienen 200 a 750 mg de naproxeno o naproxeno sódico, además de la presentación en suspensión oral. Se cuenta con formas de dosificación que contienen ≤ 200 mg para su venta sin receta. Está autorizado para su comercialización en combinaciones con dosis fijas con seudoefedrina y sumatriptano y también hay presentaciones disponibles combinadas con lansoprazol. El naproxeno está indicado para la artritis juvenil y reumatoide, osteoartrosis, espondilitis anquilosante, dolor, dismenorrea primaria, tendonitis, bursitis y gota aguda.

El naproxeno se absorbe por completo después de la administración oral; su semivida en plasma es variable: de 14 h en individuos jóvenes y puede incrementarse hasta dos veces en personas de edad avanzada por la disminución de la función renal (cuadro 34-3). El fármaco atraviesa la placenta y aparece en la leche de mujeres que están lactando, en casi 1% de la concentración en el plasma materno.

EFECTOS SECUNDARIOS. El riesgo relativo de infarto miocárdico puede reducirse en casi 10% con la administración de naproxeno, en comparación con la reducción de 20 a 25% con el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, también se han reportado incrementos en las tasas de eventos cardiovasculares. Los efectos GI adversos con el naproxeno ocurren casi con la mitad de la frecuencia que con la indometacina y con otros tNSAID, pero tal vez sean menos intensos. Los efectos en el SNC varían desde somnolencia, cefalea, mareo y diaforesis hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Reacciones menos comunes incluyen prurito y diversos problemas dermatológicos. Se han reportado unos cuantos casos de ictericia, alteración de la función renal, angioedema, trombocitopenia y agranulocitosis.

FENAMATOS

Los fenamatos incluyen los ácidos mefenámico, meclofenámico y flufenámico. Las propiedades farmacológicas de los fenamatos son las propias de los tNSAID y, desde el punto de vista terapéutico, no existen ventajas claras de uno sobre otro en esta clase. Véase el cuadro 34-3. El ácido mefenámico y el meclofenamato sódico se utilizan en el tratamiento a corto plazo del dolor en lesiones de tejidos blandos, dismenorrea, artritis reumatoide y osteoartrosis. El fármaco no se recomienda para su uso en niños o mujeres embarazadas. Casi 25% de los usuarios desarrollan efectos secundarios GI con dosis terapéuticas. Alrededor de 5% de los pacientes desarrolla elevación reversible de las transaminasas hepáticas. Es relativamente común la diarrea, que puede ser intensa y acompañada de esteatorrea e inflamación intestinal. Un efecto secundario poco común pero potencialmente grave es la anemia hemolítica autoinmunitaria.

ÁCIDOS ENÓLICOS (OXICAMS)

Los derivados del oxicam son ácidos enólicos que inhiben COX-1 y COX-2 y que tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Los fármacos tienen eficacia similar al ácido acetilsalicílico, indometacina y naproxeno para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide u osteoartritis. La

Cuadro 34-3

Comparación de NSAID: Fenamatos y derivados del ácido propiónico.

CLASE/ fármaco	FARMACOCINÉTICA		DOSIFICACIÓN[d]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fenamatos					
Ácido mefenámico	C_p máxima[a] Unión a proteínas Metabolitos Semivida	2 a 4 h Elevada Conjugados de 3-OH y 3-C=O 3 a 4 h	500 mg en dosis de carga y después 250 mg cada 6 h	Casos aislados de anemia hemolítica. Puede tener algunas acciones en el SNC	Eficacia similar; efectos secundarios GI (25%).
Meclofenamato	C_p máxima[a] Unión a proteínas Metabolitos Semivida	0.5 a 2 h 99% Hepática; excreción renal y hepática 2 a 3 h	50 a 100 mg cada 4 a 6 h (máx de 400 mg/día)		Eficacia similar; efectos secundarios GI (25%).
Ácido fufenámico	*No disponible en Estados Unidos*				
Derivados del ácido propiónico (La intolerancia no impide el uso de otro derivado del ácido propiónico. Por lo general se toleran mejor que el ácido acetilsalicílico.)					
Ibuprofeno	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	15 a 30 min 99% Conjugados –OH y metabolitos $–COO^-$ 2 a 4 h	Analgesia: 200 a 400 mg cada 4 a 6 h Antiinflamatorio: 300 mg cada 6 a 8 h o 400 a 800 mg cada 6 a 8 h	En 10 a 15% de los casos se interrumpe la dosis. Dosificación en niños: Fiebre: 5 a 10 mg/kg cada 6 h (máx: 40 mg/kg/día); inflamación: 20 a 40 mg/kg/día en tres o cuatro dosis divididas.	Equipotente
Naproxeno	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	1 h 99% (menos en individuos de edad avanzada) 6-desmetil y otros metabolitos 14 h	250 mg cada 6 h o 500 mg cada 12 h Niños, antiinflamatorio: 5 mg/kg/día	Efecto antiinflamatorio máximo después de dos a cuatro semanas: ↓unión a proteínas y ↓ excreción ⇒↑riesgo de toxicidad en personas de edad avanzada.	Por lo general mejor tolerado; la semivida se prolonga de manera variable, lo que puede proporcionar cierta cardioprotección.

(*continúa*)

Cuadro 34-3

Comparación de NSAID: Fenamatos y derivados del ácido propiónico (*continuación*).

CLASE/ fármaco	FARMACOCINÉTICA		DOSIFICACIÓN[b]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fenoprofeno	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	2 h 99% Glucurónido, metabolito 4-OH 2 h	200 mg cada 4 a 6 h; 300 de 600 mg cada 6 a 8 h		15% de los pacientes experimenta efectos secundarios; unos cuantos interrumpen su uso.
Cetoprofeno	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	1 a 2 h 98% Conjugados de glucurónido 2 h	Analgesia, 25 mg cada 6 a 8 h Antiinflamatorio, 50 a 75 mg cada 6 a 8 h		En 30% de los casos se desarrollan efectos secundarios (por lo general de tipo GI y suelen ser leves).
Flurbiprofeno	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	1 a 2 horas 99% –OH y conjugados 6 h	200 a 300 mg/día dividido en dos a cuatro dosis	Disponible en forma de solución oftálmica.	
Oxaprozina	C_p máxima Unión a proteínas Metabolitos Semivida	3 a 4 h 99% Óxidos y glucurónidos 40 a 60 h	600 a 1 800 mg/día	Su larga semivida permite la dosificación diaria con inicio de acción lento; no es de utilidad en casos de fiebre o para analgesia aguda.	

CNS, sistema nervioso central; COX, ciclooxigenasa; IM, intramuscular; IV, intravenoso.

[a] *Concentración plasmática máxima del fármaco (C_p) después de una dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración plasmática máxima.*

[b] *Se proporciona información limitada de la dosis. Para información adicional, véase la publicación sobre el producto y la información del texto.*

principal ventaja sugerida para estos compuestos es una semivida larga, que permite la dosificación una vez al día (véanse los datos comparativos de farmacocinética y dosificación en el cuadro 34-4).

PIROXICAM

El piroxicam puede inhibir la activación de los neutrófilos, aparentemente de forma independiente de su capacidad para inhibir la COX; por tanto, se han propuesto modos adicionales de acción antiinflamatoria, lo que incluye la inhibición de la proteoglucanasa y colagenasas en el cartílago. El piroxicam se ha aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartrosis. Por su lento inicio de acción y el retraso para lograr un estado de equilibrio farmacológico, es menos adecuado para la analgesia aguda, pero se ha utilizado para el tratamiento de la gota aguda. La dosis habitual es de 20 mg, y se alcanzan concentraciones de equilibrio en sangre en siete a 12 días. Casi 20% de los pacientes experimenta efectos secundarios con piroxicam y cerca de 5% de los pacientes interrumpe su uso por tales efectos. El piroxicam puede tener reacciones cutáneas y GI más graves en comparación con otros tNSAID no selectivos. La *European Medicines Agency* no considera al piroxicam como fármaco de primera línea.

MELOXICAM

El meloxicam se ha aprobado para su uso en casos de osteoartrosis. La dosis recomendada es de 7.5 a 15 mg una vez por día. El meloxicam muestra cierta selectividad para COX-2; sin embargo, no se han establecido ventajas o riesgos en la clínica. Existe menor lesión gástrica en comparación con piroxicam (20 mg/día) en sujetos tratados con 7.5 mg/día de meloxicam, pero se pierde esta ventaja con la dosificación de 15 mg/día.

NSAID SELECTIVOS DE COX-2

El celecoxib es un coxib diaril heterocíclico y es el único compuesto aprobado para su uso en Estados Unidos (en el cuadro 34-4 se presentan sus propiedades farmacocinéticas y precauciones aplicables en la clínica).

El etoricoxib se ha aprobado en varios países, mientras que rofecoxib y valdecoxib fueron retirados del mercado en todo el mundo. Lumiracoxib es un derivado del diclofenaco que se revisó antes. Los inhibidores selectivos de COX-2 se utilizan para el alivio del dolor dental y el alivio de la inflamación en casos de osteoartrosis y artritis reumatoide.

CELECOXIB

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. No se conoce la biodisponibilidad oral de celecoxib, aunque las concentraciones plasmáticas máximas ocurren 2 a 4 h después de la administración. Los individuos de edad avanzada (≥ 65 años) pueden tener concentraciones máximas y cifras de área bajo la curva de hasta el doble en comparación con individuos más jóvenes (≤ 55 años). El celecoxib presenta unión amplia a las proteínas plasmáticas. La mayor parte se excreta en forma de metabolitos de ácido carboxílico y glucurónido en orina y heces. La semivida es cercana a 11 h. El fármaco por lo general se administra una o dos veces al día durante el tratamiento crónico. El celecoxib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones plasmáticas se incrementan en pacientes con afección hepática leve a moderada, lo que requiere reducción de la dosis. El celecoxib se metaboliza predominantemente a través de CYP2C9 e inhibe a CYP2D6. Es necesaria la vigilancia clínica durante la administración simultánea con fármacos que se sabe inhiben la vía CYP2C9 y fármacos que se metabolizan a través de la vía CYP2D6.

USOS TERAPÉUTICOS. El celecoxib se utiliza para el tratamiento del dolor agudo en casos de osteoartrosis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante y dismenorrea primaria. La dosis recomendada para el tratamiento en casos de osteoartrosis es de 200 mg/día como dosis única o dividida en dos dosis. En el tratamiento de la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 100 a 200 mg cada 12 h. Por los riesgos cardiovasculares, se recomienda que los médicos utilicen la dosis más baja posible por el periodo más corto posible. El celecoxib también se ha aprobado para la quimioprevención de la poliposis colónica.

EFECTOS SECUNDARIOS. El celecoxib incrementa el riesgo de infarto miocárdico y apoplejía, lo que parece estar relacionado con la dosificación y riesgo subyacente de la enfermedad cardiovascular. Los efectos que se atribuyen a la inhibición de la producción de prostaglandinas en el riñón (hipertensión, edema) ocurren con los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa y también con el celecoxib. No se ha demostrado que ningún fármaco del grupo de los coxib sea superior en cuanto eficacia en comparación con otros tNSAID. Los inhibidores selectivos de COX-2 pierden sus ventajas relacionadas con los efectos secundarios GI en comparación con otros tNSAID cuando se utilizan en combinación con ácido acetilsalicílico.

PARECOXIB

El parecoxib es el único NSAID selectivo de COX-2 que se administra por vía parenteral y que ha demostrado ser un analgésico eficaz para el dolor posoperatorio y en pacientes que son incapaces de tomar medicamentos por vía oral. No se encuentra ampliamente disponible y la experiencia clínica es limitada.

Cuadro 34-4

Comparación de NSAID: derivados del ácido enólico y coxib.

CLASE/ fármaco	FARMACOCINÉTICA		DOSIFICACIÓN[d]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Derivados del ácido enólico					
Piroxicam	C_p máxima[a]	3 a 5 h	20 mg/día	Puede inhibir la activación de los neutrófilos, la actividad de la proteoglucanasa y colagenasas.	Misma potencia; quizá mejor tolerado en 20% de los casos
	Unión a proteínas	99%			Hay efectos secundarios y 5% de los pacientes interrumpe el tratamiento.
	Metabolitos	Hidroxilación, después conjugación			
	Semivida	45 a 50 h			
Meloxicam	C_p máxima[a]	5 a 10 h	7.5 a 15 mg/día		Cierta selectividad para COX-2, en especial en dosis bajas.
	Unión a proteínas	99%			
	Metabolitos	Hidroxilación			
	Semivida	15 a 20 h			
Nabumetona (naftil alcanona)	C_p máxima	3 a 6 h	500 a 1 000 mg cada 12 o cada 24 horas	Profármaco que se metaboliza con rapidez 6-metoxi-2-naftil ácido acético; la farmacocinética refleja el compuesto activo.	Muestra cierta selectividad por COX-2 (a diferencia del metabolito activo).
	Unión a proteínas	99%			Menos efectos secundarios GI en comparación con otros NSAID.
	Metabolitos	Conjugados *O*-desmetilo			
	Semivida	24 h			
NSAID diaril heterocíclicos (*selectivos de COX-2*)				Evidencia de eventos adversos cardiovasculares.	Disminución de los efectos secundarios GI y en los efectos plaquetarios.
Celecoxib	C_p máxima	2 a 4 h	100 mg cada 12 h o cada 24 h	Sustrato para CYP2C9; inhibidor de CYP2D6.	Véase el texto para información general sobre los inhibidores de COX.
	Unión a proteínas	97%		Se administra simultáneamente con inhibidores de CYP2C9 o con precaución con sustratos de CYP2D6.	
	Metabolitos	Carboxilato, glucurónido			
	Semivida	6 a 12 h			
Parecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib	*No aprobados para su uso en Estados Unidos*				

Para explicaciones sobre la nomenclatura, véase el pie de cuadro 34-4.

ETORICOXIB

El etoricoxib es un inhibidor selectivo de COX-2, ocupando el segundo lugar en selectividad, sólo después del lumiracoxib. El etoricoxib se absorbe en forma incompleta (alrededor de 80%) y tiene una semivida larga de 20 a 26 h. Sufre metabolismo amplio antes de su excreción. Los pacientes con afección hepática están propensos a la acumulación del fármaco. La insuficiencia renal no afecta la depuración del fármaco. El etoricoxib está aprobado para el alivio sintomático del dolor en el tratamiento de la osteoartrosis, artritis reumatoide y artritis gotosa aguda, así como para el tratamiento a corto plazo del dolor musculoesquelético, dolor posoperatorio y dismenorrea primaria. El fármaco se asocia con incremento en el riesgo de infarto miocárdico y apoplejía.

OTROS NSAID

APAZONA. Es un tNSAID con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética y es un potente fármaco uricosúrico. Parte de su eficacia se origina en su capacidad para inhibir la migración de los neutrófilos, su desgranulación y la producción de radicales superóxido.

La apazona es utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartrosis, espondilitis anquilosante y gota, pero suele restringirse a los casos donde han fallado otros tNSAID. La dosis típica es de 600 mg cada 8 h para la gota aguda. Una vez que han cedido los síntomas o para indicaciones diferentes a la gota, la dosis típica es de 300 mg cada 6 a 8 h. La experiencia clínica a la fecha sugiere que la apazona es bien tolerada. Los efectos secundarios GI leves (náusea, dolor epigástrico, dispepsia) y las alteraciones cutáneas ocurren en menos de 3% de los pacientes, mientras que los efectos sobre el sistema nervioso central (cefalea, vértigo) se reportan con menor frecuencia. Las precauciones que son apropiadas para otros inhibidores no selectivos de la COX también se aplican para la apazona.

NIMESULIDA. La nimesulida es una sulfonanilida disponible en Europa, que muestra selectividad para COX-2 similar al celecoxib en análisis en sangre entera. Efectos adicionales incluyen la inhibición de la activación de los neutrófilos, disminución en la producción de citocinas, disminución en la producción de enzimas de degradación y la posible activación de receptores de glucocorticoides. La nimesulida se administra por vía oral en dosis ≤ 100 miligramos cada 12 h como antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Su uso en Estados Unidos se limita a menos de 15 días por el riesgo de hepatotoxicidad.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a casi 1% de la población. El tratamiento farmacológico de dicho trastorno incluye alivio sintomático a través del uso de NSAID. Sin embargo, pese a sus efectos antiinflamatorios, los NSAID tienen poco o ningún efecto en la progresión de la deformidad articular. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*) reducen la actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide y retardan la producción de la destrucción del tejido con artritis. Los DMARD incluyen un grupo diverso de moléculas pequeñas de sustancias biológicas y no biológicas (sobre todo anticuerpos o proteínas transportadoras), como se resume en el cuadro 34-5.

Los DMARD biológicos se reservan para pacientes con actividad de la enfermedad elevada o moderada persistente y con indicadores de mal pronóstico. El tratamiento se ajusta para el paciente individual y el uso de estos fármacos debe sopesarse contra sus posibles efectos secundarios adversos potencialmente graves. Es común la combinación de NSAID con estos fármacos.

FARMACOTERAPIA DE LA GOTA

La gota es consecuencia de la precipitación de cristales de urato en los tejidos, con una respuesta inflamatoria subsiguiente. La gota aguda causa monoartritis distal y también puede causar destrucción articular, depósitos subcutáneos (tofos), cálculos urinarios y daño renal; afecta a casi 0.5 a 1% de la población en los países occidentales.

La fisiopatología de la gota no se comprende por completo. La hiperuricemia, aunque es un prerrequisito, no ocasiona de manera inevitable gota. El ácido úrico es el producto terminal del metabolismo de las purinas y es relativamente insoluble en comparación con sus precursores de hipoxantina y xantina y las concentraciones normales de uratos en suero (alrededor de 5 mg/100 ml o 0.3 mmol) se acercan al límite de solubilidad. En la mayor parte de los pacientes con gota, la hiperuricemia se origina por excreción insuficiente más que por producción excesiva de uratos. Las mutaciones de un transportador renal de uratos, URAT-1, se asocian con hipouricemia. El urato tiende a cristalizarse en forma de urato monosódico en condiciones de menor temperatura o de mayor acidez. Los cristales de urato monosódico activan a los monocitos/macrófagos a través de la vía de receptores tipo Toll, desencadenando una respuesta inmunitaria innata. Esto ocasiona la secreción de citocinas, entre las que se encuentran IL-1β y TNF-α, la activación

Cuadro 34-5

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

FÁRMACO	CLASE O ACCIÓN	NÚMERO DE CAPÍTULO
Moléculas pequeñas		
Metotrexato	Antifolato.	61
Leflunomida	Inhibidor de la pirimidina sintasa.	61
Hidroxicloroquina	Antipalúdico.	49
Minociclina	Inhibidor de la 5-lipooxigenasa, antibióticos del grupo de las tetraciclinas.	33, 55
Sulfasalazina	Salicilato.	34, 47
Azatioprina	Inhibidor de la purina sintasa.	61
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina.	35
Ciclofosfamida	Fármaco alquilante.	61
Compuestos biológicos		
Adalimumab	Anticuerpo, antagonista de TNF-α.	35
Golimumab	Anticuerpo, antagonista de TNF-α.	
Infliximab	IgG contra la proteína de fusión del receptor de TNF (anti-TNF).	
Certolizumab	Fragmento Fab dirigido contra TNF-α.	
Abatacept	Inhibidor de la coestimulación de los linfocitos T (se une la proteína B7 en la célula presentadora de antígenos).	
Rituximab	Anticuerpo contra CD20 (citotóxica contra los linfocitos B).	62
Anakinra	Antagonistas de los receptores IL-1.	35, 62

IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

endotelial y la atracción de neutrófilos al sitio de la inflamación. Los neutrófilos secretan mediadores inflamatorios que reducen el pH local y ocasionan la precipitación adicional de uratos.

Los objetivos del tratamiento incluyen:

- *Disminución de los síntomas de un ataque agudo.*
- *Disminución del riesgo de ataques recurrentes.*
- *Disminución de las concentraciones séricas de uratos.*

Las sustancias disponibles para estos propósitos son:

- *Fármacos que alivian la inflamación y dolor (NSAID, colquicina, glucocorticoides)*
- *Fármacos que eviten la respuesta inflamatoria ante la presencia de cristales (colquicina, NSAID)*
- *Fármacos que actúan mediante la inhibición de la formación de urato (alopurinol, febuxostat) o que incrementan la excreción de uratos (probenecid)*

Los NSAID se revisaron antes. Los glucocorticoides se revisan en el capítulo 42. La sección que se muestra a continuación se dirige al análisis de fármacos como colquicina, alopurinol, febuxostat y a los fármacos uricosúricos probenecid y benzbromarona.

COLQUICINA

La colquicina es uno de los tratamientos más antiguos disponibles para la gota aguda; se considera tratamiento de segunda línea por su limitado intervalo terapéutico y alta tasa de efectos secundarios, en particular con dosis elevadas.

MECANISMO DE ACCIÓN. La colquicina ejerce diversos efectos farmacológicos, pero no se comprende bien la forma en que éstos se relacionan con su actividad en casos de gota. Tiene efectos antimitóticos, detiene la división celular en la etapa G1 al interferir con la formación de los microtúbulos y del uso mitótico (un efecto compartido con los alcaloides de la quinta). Este efecto es más notable en las células con rápido recambio (p. ej., neutrófilos, epitelio GI). La colquicina puede alterar la motilidad de los neutrófilos y disminuir la secreción de factores quimiotácticos y de

aniones superóxido por los neutrófilos activados. Inhibe la liberación de gránulos que contienen histamina de las células cebadas, la secreción de insulina de las células β del páncreas y el desplazamiento de los gránulos de melanina en los melanocitos. La colquicina también muestra otros efectos farmacológicos. Reduce la temperatura corporal, incrementa la sensibilidad a los depresores centrales e induce hipertensión por estimulación vasomotora central. Incrementa la actividad GI por estimulación neurógena pero la deprime a través de un efecto directo y altera la función neuromuscular.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La absorción oral de colquicina es rápida pero variable. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 0.5 a 2 h después de la dosificación. En plasma, casi 50% de la colquicina se encuentra unida a proteínas. Hay una circulación enterohepática significativa. Se desconoce el metabolismo exacto de la colquicina en seres humanos, pero estudios *in vitro* indican que puede sufrir desmetilación oxidativa por acción de CYP3A4. Sólo 10 a 20% se excreta en orina, aunque esto se incrementa en pacientes con hepatopatía. El riñón, hígado y bazo también contienen altas concentraciones de colquicina, pero en apariencia no se concentran mucho en el corazón, músculo estriado y encéfalo. La semivida plasmática de la colquicina es cercana a 9 horas.

USOS TERAPÉUTICOS. Deben transcurrir un mínimo de tres días, pero de preferencia de siete a 14 días entre los ciclos de tratamiento para la gota con colquicina, a fin de evitar toxicidad acumulativa. Los pacientes con enfermedad hepática o renal y en diálisis deben recibir dosis reducidas o tratamiento con menor frecuencia. En personas de edad avanzada, se ajusta la dosis con base en la función renal.

Gota aguda. La colquicina alivia de manera espectacular los ataques agudos de gota. Es eficaz en casi dos terceras partes de los pacientes que la reciben en las 24 las siguientes al inicio del ataque. El dolor, hinchazón y eritema se abaten en 12 h y han desaparecido por completo en 48 a 72 h. El régimen aprobado para adultos recomienda un total de dos dosis con intervalo de 1 h: 1.2 miligramos (dos tabletas) al primer signo de episodio agudo de gota, seguido de 0.6 miligramos (una tableta) 1 h más tarde.

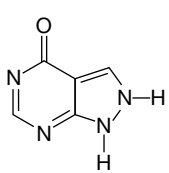
Prevención de un ataque agudo de gota. La principal indicación autorizada por la FDA para la colquicina en la prevención de la gota recurrente, en particular en etapas iniciales del tratamiento contra la hiperuricemia. La dosis típica para profilaxis es de 0.6 mg tomados tres o cuatro días por semana en pacientes que tienen menos de un ataque por año, 0.6 mg/día para pacientes que tienen más de un ataque por año y de 0.6 mg dos o tres veces al día para pacientes que tienen ataques graves. La dosis debe disminuir en pacientes con alteración de la función renal.

EFECTOS SECUNDARIOS. La exposición del tubo digestivo a grandes cantidades de colquicina y a sus metabolitos a través de la circulación enterohepática y la rápida tasa de recambio de las células de la mucosa GI explica por qué el tubo digestivo es en particular susceptible a los efectos tóxicos de la colquicina. Los efectos indeseados más comunes incluyen náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal y son los signos iniciales de toxicidad inminente por colquicina. Debe interrumpirse la administración del fármaco tan pronto como los síntomas ocurren. Existe un periodo latente, el cual no se altera por la dosis o por la vía de administración de varias horas o más entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas. Un estudio de dosificación demostró que una dosis inicial y una dosis adicional después de 1 h fue mucho menos tóxica que la dosificación tradicional horaria para los episodios agudos de gota. La intoxicación aguda causa gastropatía hemorrágica. Otros efectos secundarios graves del tratamiento con colquicina incluyen mielosupresión, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia plástica y rabdomiólisis. Los efectos tóxicos que ponen en riesgo la vida se asocian de la administración de tratamiento simultáneo con glucoproteína P o con inhibidores de CYP3A4. La FDA suspendió la comercialización en Estados Unidos de todas las formas inyectables de colquicina, desde el año 2008.

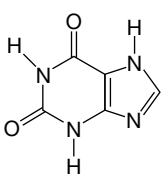
ALOPURINOL

El alopurinol inhibe la xantina oxidasa (XO) y evita la síntesis de uratos a partir de xantinas e hipoxantinas. El alopurinol se utiliza en el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota y para prevenirla en individuos con cánceres hematológicos que serán sometidos a quimioterapia (síndrome de lisis tumoral aguda). Aunque la excreción insuficiente, más que la producción excesiva, es el defecto subyacente en la mayor parte de pacientes con gota, el alopurinol es aún un tratamiento eficaz.

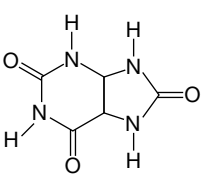
El alopurinol es un análogo de la hipoxantina. Su metabolito activo, oxipurinol, es un análogo de la xantina.



ALOPURINOL



XANTINA



ÁCIDO ÚRICO

MECANISMO DE ACCIÓN. El alopurinol, así como su metabolito primario, el oxipurinol (aloxantina) reducen su producción de uratos al inhibir la xantina oxidasa, que convierte la xantina en ácido úrico. El alopurinol produce inhibición competitiva de la xantina oxidasa a bajas concentraciones y es un inhibidor no competitivo en concentraciones elevadas. El alopurinol también es un sustrato para la xantina oxidasa; el producto de esta reacción, el oxipurinol, es un inhibidor no competitivo de la enzima. La formación de oxipurinol, junto con su larga persistencia en los tejidos, explica gran parte de la actividad farmacológica del alopurinol.

En ausencia de alopurinol, la purina urinaria dominante es el ácido úrico. Durante el tratamiento con alopurinol, las purinas urinarias incluyen hipoxantina, xantina y ácido úrico. Como cada una de estas sustancias tiene su propia solubilidad independiente, la concentración de ácido úrico en plasma se reduce y se incrementa la excreción de purinas sin exponer a las vías urinarias a una carga excesiva de ácido úrico. Pese a su incremento en las concentraciones durante el tratamiento con alopurinol, la hipoxantina y xantina se excretan de manera eficaz y no ocurre depósito en los tejidos. Existe un riesgo pequeño de formación de cálculos de xantinas en pacientes con una carga muy elevada de uratos antes del tratamiento con alopurinol, lo que puede reducirse al mínimo con un consumo abundante de líquidos y la alcalinización de la orina.

El alopurinol facilita la disolución de los tofos y evita el desarrollo o progresión de la artritis gotosa crónica al reducir las concentraciones de ácido úrico en plasma por debajo de su límite de solubilidad. La formación de cálculos de ácido úrico prácticamente desaparece con el tratamiento, lo que evita el desarrollo de nefropatía. Una vez que ha ocurrido una lesión renal significativa, el alopurinol no puede restablecer la función renal pero puede retrasar la progresión de la enfermedad. La incidencia de ataques agudos de artritis gotosa puede incrementarse durante los primeros meses de tratamiento con alopurinol, como consecuencia de la movilización de las reservas de ácido úrico de los tejidos. La administración simultánea de colquicina ayuda a suprimir tales ataques agudos. En algunos pacientes, el incremento en la excreción de oxipurinol inducido por alopurinol es menor que la reducción en la excreción de ácido úrico; esta disparidad es consecuencia principalmente de la reutilización de oxipurinol y la inhibición por retroalimentación de la biosíntesis de purinas de novo.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 60 a 90 min. Casi 20% se excretan en las heces en 48 a 72 h, tal vez como fármaco absorbido y 10 a 30% se excretan sin cambios a través de la orina. El resto sufre metabolismo, principalmente a oxipurinol. Este último se excreta con lentitud en la orina por filtración glomerular, lo que es contrarrestado por cierta reabsorción tubular. La semivida plasmática de alopurinol y oxipurinol es de 1 a 2 h y de 18 a 30 h (más prolongada en comparación con la alteración de la función renal), respectivamente. Esto permite la dosificación una vez al día y hace al alopurinol el fármaco utilizado más a menudo para el control de la hiperuricemia. El alopurinol y su metabolito activo, oxipurinol, se distribuyen en el agua total hística, con excepción del encéfalo, donde sus concentraciones son de casi una tercera parte en comparación con otros tejidos. Ninguno de ambos compuestos se une a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas de los dos compuestos no se correlacionan bien con los efectos tóxicos o terapéuticos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El alopurinol incrementa la semivida del probenecid e incrementa su efecto uricosúrico, mientras que el probenecid incrementa la depuración de oxipurinol y por tanto incrementa las necesidades de alopurinol. Éste inhibe la desactivación enzimática de la mercaptopurina y de su derivado, la azatioprina, por acción a través de la xantina oxidasa. Así, cuando el alopurinol se utiliza de forma simultánea con mercaptopurina oral o azatioprina, la dosis de este antineoplásico debe reducirse en 25 a 33% de la dosis habitual (capítulos 35 y 61). Esto es de importancia cuando se trata la gota en un individuo que recibió un trasplante. El riesgo de supresión de la médula ósea también se incrementa cuando se administra alopurinol con fármacos citotóxicos que no se metabolizan a través de la xantina oxidasa, en particular la ciclofosfamida. El alopurinol también puede interferir con la desactivación hepática de otros fármacos, incluida la warfarina. Aunque el efecto es variable, se recomienda incrementar la vigilancia de la actividad de protrombina en pacientes que reciben ambos fármacos.

Aún debe establecerse si el incremento en la incidencia de exantemas en pacientes que reciben alopurinol de manera simultánea con ampicilina es consecuencia del alopurinol o de la hiperuricemia. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes con compromiso de la función renal, en especial aquellos que reciben una combinación de alopurinol y diuréticos tiazídicos. La administración simultánea de alopurinol y teofilina ocasiona acumulación de un metabolito activo de la teofilina, la 1-metil xantina; la concentración de teofilina en plasma también puede incrementarse (capítulo 36).

USOS TERAPÉUTICOS. El alopurinol se encuentra disponible para su administración oral e intravenosa. La dosis terapéutica proporciona un tratamiento eficaz para la gota primaria y secundaria, hiperuricemia secundaria a cánceres y cálculos por oxalato de calcio. El objetivo del tratamiento es reducir la concentración plasmática de ácido úrico a < 6 mg/100 ml (< 360 µmol/L). En el tratamiento de la gota se acostumbra iniciar con colquicina antes del tratamiento con alopurinol y evitar iniciar el tratamiento con alopurinol durante un ataque agudo. El consumo de líquidos debe ser suficiente para conservar un volumen urinario diario superior a 2 L y se prefiere la orina ligeramente alcalina. Se inicia con una dosis de 100 mg en pacientes con tasas de filtración glomerular calculada > 40 mg/min y se realizan incre-

mentos de 100 mg a intervalos semanales. La mayor parte de los pacientes deben mantenerse en dosis de 300 mg/día. Aquellos con cánceres hematológicos deben recibir 800 mg/día iniciando dos a tres días antes de empezar la quimioterapia. Las dosis de más de 700 mg deben dividirse. En pacientes con reducción de la filtración glomerular la dosis debe reducirse en forma paralela con la disfunción renal.

La dosis diaria habitual en niños con hiperuricemia secundaria relacionada con cánceres depende de la edad. El alopurinol también es útil para reducir las concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan y para evitar las complicaciones relacionadas con la hiperuricemia; no existe evidencia de que altere las anomalías neurológicas y conductuales progresivas que caracterizan a esta enfermedad.

EFECTOS SECUNDARIOS. El alopurinol en términos generales es bien tolerado. La mayor parte de los efectos secundarios son reacciones de hipersensibilidad que se manifiesta después de meses o años de tratamiento. Las reacciones graves de hipersensibilidad impiden el uso del fármaco. Las reacciones cutáneas causadas por alopurinol son predominantemente de erupciones pruriginosas, eritematosas o maculopapulares, pero en ocasiones la lesión es urticariforme o purpúrica. Rara vez ocurre necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, que pueden ser letales. El riesgo para síndrome de Stevens-Johnson se limita principalmente a los primeros dos meses de tratamiento. Como el exantema puede preceder a reacciones graves de hipersensibilidad, los pacientes que desarrollan exantema deben interrumpir la administración de alopurinol. Si está indicada, puede llevarse a cabo la desensibilización para alopurinol, iniciando con dosis de 10 a 25 μg/día con el fármaco diluido en una suspensión oral y duplicando la dosis cada tres a 14 días hasta que se alcance la dosis deseada. Esto tiene éxito en casi 50% de los pacientes. El oxipurinol se encuentra disponible como "fármaco huérfano" y se encuentra disponible en Estados Unidos para su uso extraordinario en pacientes intolerantes al alopurinol. Pueden ocurrir fiebre, malestar general y mialgias en casi 3% de los pacientes, más a menudo en aquellos con alteración de la función renal. La leucopenia transitoria o la leucocitosis con eosinofilia son reacciones poco comunes que requieren la interrupción del tratamiento. También puede ocurrir hepatomegalia, con elevación de las concentraciones de transaminasa en plasma e insuficiencia renal progresiva.

El alopurinol está contraindicado en pacientes que muestran efectos secundarios graves o reacciones de hipersensibilidad al medicamento y en mujeres que amamantan así como en niños, con excepción en aquellos con cáncer o con metabolopatías congénitas relacionadas con el metabolismo de las purinas (p. ej., síndrome de Lesch-Nyhan). El alopurinol por lo general se utiliza en pacientes con hiperuricemia después de trasplante. Puede utilizarse en combinación con fármacos uricosúricos.

FEBUXOSTAT

El febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota.

MECANISMO DE ACCIÓN. Es un inhibidor no purínico de la xantina oxidasa. A diferencia del oxipurinol, que es el metabolito activo del alopurinol y que inhibe la forma reducida de xantina oxidasa, el febuxostat forma un complejo estable con las enzimas oxidadas y reducidas e inhibe las funciones catalíticas en ambos estados.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El febuxostat se absorbe con rapidez, con concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 1.5 h después de la dosis. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. El hidróxido de aluminio y magnesio retrasan la absorción en casi 1 h. Los alimentos reducen la absorción ligeramente. El febuxostat tiene una semivida de 5 a 8 h y se metaboliza ampliamente por oxidación a través de los CYP 1A2, 2C8 y 2C9 así como por sistemas enzimáticos no relacionados con CYP y se elimina por las vías hepática y renal. Las fallas renal o hepática leves a moderadas no afectan la cinética de eliminación de forma significativa.

USO TERAPÉUTICO. El febuxostat se aprobó para el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y ataque de gota, pero no se recomienda para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Se encuentra disponible en tabletas orales de 40 y 80 mg. Una dosis de 40 mg/día de febuxostat reduce la concentración sérica de ácido úrico a concentraciones similares de 300 mg/día de alopurinol. La mayor parte de los pacientes alcanzan la concentración terapéutica ideal de 6 mg/100 ml (360 mmol/L) con dosis de 80 mg/día de febuxostat que con 300 mg/día de alopurinol. De esta forma, el tratamiento debe iniciarse con 40 mg/día y se incrementa la dosis si no se alcanzan las concentraciones séricas ideales de ácido úrico en un plazo de dos semanas.

EFECTOS SECUNDARIOS. Las reacciones secundarias más comunes en estudios clínicos fueron anomalías de la función hepática, náusea, dolor articular y exantemas. La función hepática debe vigilarse de manera periódica. Después del inicio del tratamiento en ocasiones se observa incremento en los episodios de gota, por la reducción en las concentraciones séricas de ácido úrico que dan origen a la movilización de uratos desde los tejidos. Suele ser necesario el tratamiento simultáneo y profiláctico con NSAID o colquicina. La tasa de infarto miocárdico y apoplejía en pacientes que recibieron febuxostac fue más elevada en comparación con aquellos que recibieron alopurinol. No se ha aclarado si existe una relación causal entre los eventos cardiovasculares y el tratamiento con febuxostat o si fueron

resultados meramente aleatorios. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes en busca de complicaciones cardiovasculares.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizadas por la xantina oxidasa (p. ej., teofilina, mercaptopurina, azatioprina) se incrementan cuando se administran simultáneamente con febuxostat. De esta forma, el febuxostat está contraindicado en pacientes que reciben azatioprina, mercaptopurina o teofilina.

RASBURICASA

La rasburicasa es una oxidasa de uratos recombinante que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico en alantoína, un metabolito inactivo. Se ha demostrado que reduce las concentraciones de uratos de manera más eficaz que el alopurinol. Está indicada para el tratamiento inicial del aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en pacientes en edad pediátrica con leucemia, linfoma y tumores sólidos malignos que reciben tratamiento antineoplásico y en los cuales se espera que ocurra síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia significativa.

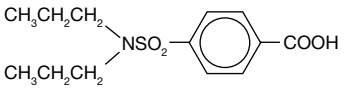
La rasburicasa es producida por cepas modificadas genéticamente de *Saccharomyces cerevisiae*. La eficacia del fármaco puede verse obstaculizada por la producción de anticuerpos contra el mismo. El uso de rasburicasa se ha asociado con reacciones como la hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia, insuficiencia renal aguda y anafilaxis. Otras reacciones adversas observadas con frecuencia incluyen vómito, fiebre, náusea, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y mucositis. La rasburicasa causa degradación enzimática del ácido úrico en muestras de sangre y se requiere manipulación especial para evitar cifras falsamente bajas de ácido úrico en plasma en pacientes que reciben el fármaco. La dosis recomendada de rasburicasa es de 0.15 mg/kg o 0.2 mg/kg en dosis única diaria por cinco días, con inicio de la quimioterapia en 4 a 24 h después de haber iniciado la dosis de rasburicasa.

FÁRMACOS URICOSÚRICOS

Los fármacos uricosúricos incrementan la velocidad de excreción de ácido úrico. En seres humanos, los riñones filtran, secretan y reabsorben uratos. La reabsorción es intensa, de forma que la cantidad neta excretada suele ser cercana a 10% de lo filtrado. La reabsorción es mediada por un miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos, URAT-1, la cual puede ser inhibida.

URAT-1 intercambia el urato por un anión orgánico, como el lactato o nicotinato o, con menos potencia, por un anión inorgánico como el cloruro. Los fármacos uricosúricos como el probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona y losartán compiten con el urato por el transportador, con lo que inhiben su reabsorción a través del sistema de intercambio de uratos-aniones. Sin embargo, el transporte es bidireccional y depende de la dosis; un fármaco puede incrementar o disminuir la excreción de ácido úrico. Existen dos mecanismos por los cuales un fármaco puede nulificar la acción uricosúrica de otro. En primer lugar, el fármaco puede inhibir la secreción del agente uricosúrico, con lo que no tiene acceso al sitio de acción, el borde luminal del borde en cepillo. En segundo lugar, la inhibición de la secreción de uratos por un fármaco puede ser contrarrestado por la inhibición en la reabsorción de uratos por un segundo fármaco.

PROBENECID. El probenecid es un derivado del ácido benzoico, muy liposoluble (pK_a 3.4).



PROBENECID

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición del transporte de ácidos orgánicos. Las acciones del probenecid se limitan en gran medida a la inhibición del transporte de ácidos orgánicos a través de las barreras epiteliales. El probenecid inhibe la reabsorción del ácido úrico por transportadores de aniones orgánicos, principalmente URAT-1. El ácido úrico es el único compuesto endógeno importante cuya excreción se sabe es incrementada por el probenecid. La acción uricosúrica del probenecid se reduce por la administración simultánea de salicilatos.

Inhibición del transporte de diversas sustancias. El probenecid inhibe la secreción tubular de varios fármacos, como el metotrexato y el metabolito activo del clofibrato. Inhibe la secreción renal de metabolitos inactivos de glucurónido de NSAID como el naproxeno, cetoprofeno e indometacina y por tanto puede incrementar su concentración plasmática. El probenecid inhibe el transporte del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y otros metabolitos ácidos de las monoaminas cerebrales desde líquido cefalorraquídeo hasta el plasma. También se afecta el transporte de fármacos

como penicilina G. El probenecid deprime la secreción biliar de ciertos compuestos, incluidos sustancias como verde de indocianina y bromosulftaleína (BSP). También disminuye la secreción biliar de rifampicina, ocasiona un incremento de sus concentraciones plasmáticas.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El probenecid se absorbe por completo después de su administración oral. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 h. La semivida del fármaco en plasma depende de la dosis y varía de menos de 5 a más de 8 h. Entre 85 y 95% de los fármacos se une a la albúmina plasmática; 5 a 15% del fármaco no unido a proteínas se elimina por filtración glomerular y a través de secreción activa en el túbulo proximal. En la orina aparece una pequeña cantidad de glucurónido de probenecid. También se encuentran metabolitos hidroxilados que conservan cierta función carboxílica y que tienen actividad uricosúrica.

USOS TERAPÉUTICOS (GOTA). El probenecid se encuentra disponible en el comercio para su administración oral. La dosis inicial es de 250 mg cada 12 h, se incrementa en periodos de una a dos semanas de 500 a 1 000 mg cada 12 h. El probenecid incrementa las concentraciones de uratos en orina. Debe mantenerse un consumo elevado de líquidos durante todo el tratamiento para reducir el riesgo de formación de cálculos renales. No debe utilizarse en pacientes con gota con nefrolitiasis o con producción excesiva de ácido úrico. Está indicada la administración simultánea de colquicina o NSAID en etapas tempranas del tratamiento para evitar el desencadenamiento de una crisis gotosa, la cual puede ocurrir en menos de 20% de los pacientes con gota tratados sólo con probenecid.

Combinación con penicilina. Se han utilizado dosis más elevadas de probenecid como adyuvante para prolongar el tiempo de permanencia de la penicilina en el organismo. Este método de dosificación suele limitarse a los individuos que reciben tratamiento para gonorrea o neurosífilis o bien, en individuos con infecciones resistentes a la penicilina (capítulo 53).

EFECTOS SECUNDARIOS. El probenecid es un fármaco bien tolerado. Casi 2% de los pacientes desarrolla irritación GI leve. El riesgo se incrementa con dosis más elevadas. Es ineficaz en pacientes con insuficiencia renal y debe evitarse en individuos con depuración de creatinina < 50 ml/min. Las reacciones de hipersensibilidad suelen ser leves y ocurren en 2 a 4% de los pacientes. La dosificación excesiva con probenecid ocasiona estimulación del sistema nervioso central, convulsiones y muerte por insuficiencia respiratoria.

BENZBROMARONA

Es un fármaco uricosúrico potente que se utiliza en Europa. Es un inhibidor reversible del intercambiador de uratos-aniones en el túbulo proximal. Se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con su uso. El fármaco se absorbe con facilidad después de la administración oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 4 h. Se metaboliza a derivados monobromados halogenados, los cuales poseen actividad uricosúrica y se excretan principalmente a través de la bilis.

En forma de polvo micronizado es eficaz en dosis única diaria de 40 a 80 mg. Es eficaz en pacientes con insuficiencia renal y puede prescribirse a pacientes alérgicos o resistentes a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la gota. Las preparaciones que combinan alopurinol y benzbromarona son más eficaces que las que utilizan un solo fármaco para la reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico, pese al hecho de que la benzbromarona reduce las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol. La acción uricosúrica se ve afectada por la administración de ácido acetilsalicílico o sulfinpirazona.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

35 capítulo Inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes

En este capítulo se revisan los componentes de la respuesta inmunitaria y los fármacos que modulan la inmunidad en tres formas: inmunodepresión, tolerancia e inmunoestimulación. Se revisan cuatro clases principales de fármacos inmunodepresores: glucocorticoides (capítulo 42), inhibidores de la calcineurina, antiproliferativos y fármacos antimetabólicos (capítulo 61) y anticuerpos. El capítulo concluye con una breve revisión de caso de inmunoterapia para esclerosis múltiple.

RESPUESTA INMUNITARIA

El sistema inmunitario evolucionó para diferenciar lo propio de lo no propio. La *inmunidad innata* (inmunidad natural) es primitiva, no requiere preparación, tiene una afinidad relativamente baja pero reactividad amplia. La *inmunidad adaptativa* (inmunidad aprendida) es específica para un antígeno, depende de la exposición previa a un antígeno o preparación y puede tener una gran afinidad. Los dos tipos de inmunidad trabajan en conjunto, siendo más activa la respuesta inmunitaria innata en etapas iniciales de la respuesta inmunitaria, mientras que la inmunidad adaptativa se torna progresivamente dominante con el paso del tiempo.

Los principales efectores de la *inmunidad innata* son el complemento, granulocitos, monocitos/macrófagos, linfocitos citolíticos, células cebadas y basófilos. Los principales efectores de la *inmunidad adaptativa* son los linfocitos T y B. Los linfocitos B producen anticuerpos; los linfocitos T actúan como células auxiliadoras, citolíticas y reguladoras (supresores). Estas células son importantes en la respuesta inmunitaria anormal ante la infección y tumores, pero también median la reacción a tejidos trasplantados y en casos de autoinmunidad.

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) en la superficie de los *linfocitos B* son receptores de una gran variedad de conformaciones estructurales específicas. Por el contrario, los *linfocitos T* identifican antígenos como fragmentos peptídicos en el contexto de los propios antígenos de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complex*) (conocidos en los seres humanos como antígenos leucocíticos humanos [HLA]) que se encuentran en la superficie de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, macrófagos y otros tipos celulares que expresan antígenos MHC de clase I y II. Una vez activados por el reconocimiento antigénico específico, los linfocitos T y B son estimulados para diferenciarse y dividirse, ocasionando la liberación de mediadores solubles (citocinas, linfocinas) que actúan como efectores y reguladores de la respuesta inmunitaria.

INMUNODEPRESIÓN

Los fármacos inmunodepresores se utilizan para amortiguar la respuesta inmunitaria en receptores de trasplantes de órganos y en enfermedades autoinmunitarias. En el trasplante, las principales clases de fármacos inmunodepresores utilizados hoy en día incluyen:

- Glucocorticoides.
- Inhibidores de la calcineurina.
- Fármacos antiproliferativos/antimetabólicos.
- Productos biológicos (anticuerpos).

En el cuadro 35-1 se resumen los sitios de acción de los inmunodepresores representativos en la activación de los linfocitos T.

Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de enfermedades como el rechazo inmunitario agudo de órganos trasplantados y en enfermedades autoinmunitarias graves. Sin embargo, tales tratamientos requieren el uso de por vida y deprimen de manera inespecífica la totalidad del sistema inmunitario, lo que expone al paciente a riesgos considerables de infección y cáncer. Los inhibidores de la calcineurina y los glucocorticoides, en particular, son nefrotóxicos y diabetógenos, respectivamente, lo que restringe su utilidad en diversas situaciones clínicas. Las preparaciones de

Cuadro 35-1

Sitios de acción de inmunodepresores electos en la activación de los linfocitos T.

FÁRMACO	SITIO DE ACCIÓN
Glucocorticoides	Elemento de respuesta a los glucocorticoides en el DNA (regula la transcripción génica).
Muromonab-CD3	Complejo de receptores de linfocitos T (antagoniza el reconocimiento de antígenos).
Ciclosporina	Calcineurina (inhibe la actividad de fosfatasa).
Tacrolimús	Calcineurina (inhibe la actividad de fosfatasa).
Azatioprina	DNA (incorporación de nucleótido falso).
Micofenolato mofetilo	Deshidrogenasa de monofosfato de adenosina (inhibe su actividad).
Daclizumab, basiliximab	Receptor de IL-2 (antagoniza la activación de linfocitos T mediada por IL-2).
Sirolimús	Proteínas cincinasas que participa en la progresión del ciclo celular (mTOR) (inhibe su actividad).

IL-, interleucina; mTOR, objetivo de la rapamicina en mamíferos.

anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidas contra los linfocitos T reactivos son un tratamiento auxiliar importante y proporcionan la oportunidad singular para afectar las células específicas que presentan reacción inmunitaria. Por último, las nuevas moléculas pequeñas y los anticuerpos han ampliado los inmunodepresores disponibles. En particular, los inhibidores de la rapamicina de mamíferos (en vector) (sirolimús, everolimo) y los anticuerpos contra CD25 (receptor de interleucina-2 [IL-2R]) (basiliximab, daclizumab) dirigidos a las vías del factor de crecimiento, limitan de manera sustancial la expansión clonal y, por tanto, potencialmente favorecen la tolerancia.

MÉTODO GENERAL PARA EL TRATAMIENTO EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS. El tratamiento para trasplantes de órganos se organiza con base en cinco principios generales.

- Preparación cuidadosa del paciente y selección del mejor órgano para donación que sea compatible en cuanto al tipo de sangre ABO y HLA.
- Utilizar tratamiento inmunodepresor que actúe en diferentes sitios; utilizar de manera simultánea varios fármacos, cada uno dirigido a efectores moleculares diferentes en la respuesta contra el aloinjerto. El efecto sinérgico permite utilizar varios fármacos a dosis relativamente bajas, con lo que se limitan sus efectos tóxicos específicos al tiempo que se incrementa el efecto inmunodepresor.
- Emplear inducción intensiva y protocolos de mantenimiento farmacológico con dosis bajas; se necesita una mayor inmunodepresión para lograr la aceptación inicial del injerto, para el tratamiento de rechazo establecido o ambos que para conservar la inmunodepresión a largo plazo.
- Es necesario el estudio de cada episodio de disfunción del trasplante, lo que incluye la valoración para rechazo, toxicidad farmacológica e infección.
- Reducir la dosificación o suspender el fármaco si los efectos tóxicos exceden los beneficios recibidos.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN BIOLÓGICA. El tratamiento de inducción con anticuerpos policlonales y monoclonales (mAB) ha sido un componente importante de la inmunodepresión desde el decenio de 1960, cuando Starzl *et al*. demostraron los efectos beneficiosos de la globulina antilinfocítica (ALG, *antilymphocyte globulin*) en la profilaxis del rechazo. La FDA aprobó el uso de dos preparaciones para casos de trasplante: inmunoglobulina A contra linfocitos y globulina contra timocitos ((ATG; timoglobulina). La ATG se utiliza más a menudo como fármaco para reducir el número de células. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 que produce reducción prolongada en el número de linfocitos y se aprobó para su uso en la leucemia linfocítica crónica, pero que cada vez más a menudo se utiliza, sin aprobación por la FDA, como tratamiento de inducción en casos de trasplante.

En muchos centros especializados en trasplante, el tratamiento de inducción con fármacos biológicos se utiliza para retrasar la administración de inhibidores de la calcineurina, que son nefrotóxicos, o bien, para intensificar el tratamiento inmunodepresor inicial en pacientes con alto riesgo de rechazo (p. ej., individuos con antecedentes de trasplante, pacientes con sensibilización previa amplia, estadounidenses de raza negra o población pediátrica). La mayor parte de las limitaciones de los anticuerpos monoclonales de origen murino (de ratón) en términos generales fueron superados por la introducción de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, los cuales carecían de antigenicidad y tenían una semivida sérica prolongada. Los anticuerpos derivados de ratones transgénicos que portan genes de anticuerpos humanos se denominan "humanizados" (90 a 95% de la molécula es idéntica a las moléculas humanas) o "completamente humano" (100% de la molécula es idéntica a las moléculas humanas); los anticuerpos derivados de células humanas se etiquetan como "humanas". Sin embargo, los tres tipos de anticuerpos probablemente tengan la misma eficacia y seguridad. Los anticuerpos quiméricos por lo general contienen casi 33% de

proteínas de ratón y 67% de proteínas humanas y aún pueden producir una respuesta inmunitaria, lo que resulta en menor eficacia y semivida más corta en comparación con los anticuerpos humanizados.

Los fármacos biológicos para tratamiento de inducción en la profilaxis del rechazo se utilizan a la fecha en 70% de los pacientes sometidos a trasplante de novo. Los fármacos biológicos para inducción pueden dividirse en dos grupos: *fármacos que reducen el número de células* y *moduladores inmunitarios*. Los fármacos que reducen el número de células consisten en inmunoglobulina contra linfocitos, ATG y el anticuerpo monoclonal muromonab-CD3; su eficacia deriva de su capacidad para reducir el número de células positivas para CD3 al momento del trasplante y de la presentación del antígeno. El segundo grupo de fármacos biológicos, los anticuerpos monoclonales contra IL-2R no reducen el número de linfocitos T, con la posible excepción de los linfocitos T reguladores, sino que antagonizan la activación de los linfocitos T mediada por IL-2, al unirse a la cadena α de IL-2R. Para pacientes con altas concentraciones de anticuerpos contra HLA y rechazo humoral, tratamientos más intensivos incluyen plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20.

INMUNOTERAPIA DE MANTENIMIENTO. El tratamiento inmunodepresor básico utiliza varios fármacos de manera simultánea, por lo general inhibidores de la calcineurina, glucocorticoides y micofenolato (un inhibidor del metabolismo de purina), cada uno dirigido a un sitio de activación aislado en los linfocitos T. Los glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina, tacrolimús, micofenolato, sirolimús y varios anticuerpos monoclonales y policlonales han sido probados para su uso en casos de trasplante.

TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO ESTABLECIDO. Dosis bajas de prednisona, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del metabolismo de las purinas o sirolimús son eficaces en la prevención del rechazo celular agudo; es menos eficaz en el antagonismo de los linfocitos T activados y por tanto, no es muy eficaz contra el rechazo agudo establecido ni para la prevención total del rechazo crónico. Por tanto, el tratamiento de rechazo establecido requiere uso de fármacos dirigidos contra los linfocitos T activados. Éstos incluyen glucocorticoides en dosis elevadas (tratamiento en pulsos), anticuerpos antilinfocíticos policlonales o muromonab-CD3.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides se describen en el capítulo 42. La prednisona, prednisolona y otros glucocorticoides se utilizan solos o en combinación con otros inmunodepresores para el tratamiento del rechazo de trasplante y los trastornos autoinmunitarios.

Mecanismo de acción. Los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios amplios en varios componentes de la inmunidad celular, pero tienen relativamente poco efecto en la inmunidad humoral. Los glucocorticoides se unen a receptores en el interior de las células y regulan la transcripción de numerosos genes (capítulo 42). Los glucocorticoides también impiden la activación de NF-κB, suprimen la formación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6, inhiben la producción de IL-2 por los linfocitos T y la proliferación de dichas células e inhiben la activación de los linfocitos T citotóxicos. Además, los neutrófilos y monocitos presentan mala quimiotaxis y disminuyen la liberación de enzimas lisosómicas.

Usos terapéuticos. A menudo se combinan los glucocorticoides con otros inmunodepresores para evitar o tratar el rechazo del trasplante. Los glucocorticoides son eficaces para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador en el trasplante de médula ósea. Los glucocorticoides se utilizan de manera sistemática para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios como artritis reumatoide y de otros tipos, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis generalizada, psoriasis y otras enfermedades, trastornos hematológicos autoinmunitarios y exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple (véase la sección "Esclerosis múltiple" más adelante). Además, los glucocorticoides limitan las reacciones alérgicas que ocurren con otros inmunodepresores y que se utilizan en receptores de trasplante para antagonizar la tormenta de citocinas de primera dosis de muromonab-CD3 y en menor grado para ATG (véase la sección "Globulina contra timocitos").

Toxicidad. El uso amplio de esteroides a menudo ocasiona efectos secundarios incapacitantes y que ponen en riesgo la vida, como se describe en el capítulo 42. El advenimiento de regímenes terapéuticos con combinaciones de glucocorticoides/inhibidores de calcineurina permitió la reducción de las dosis o la interrupción rápida de la administración de esteroides, lo que ocasiona menor morbilidad inducida por los esteroides.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Los fármacos inmunodepresores más eficaces en el uso común son los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimús, los cuales actúan en las vías de señalización intracelular inducidas como consecuencia de la activación de los receptores de los linfocitos T (figura 35-1). La ciclosporina E tacrolimús se unen a una inmunofilina (ciclofilina para la ciclosporina o FKBP-12 para el tacrolimús) ocasionando una interacción subsiguiente con la calcineurina para antagonizar su actividad de fosfatasa. La desfosforilación catalizada por la calcineurina es necesaria para el movimiento de un componente del

factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT, *nuclear factor of activated T limphocytes*) en el núcleo. A su vez, es necesario el NFAT para inducir diversos genes de citocinas, incluyendo las de IL-2, un factor de crecimiento prototípico de linfocitos T y que es un factor de diferenciación.

TACROLIMÚS. El tacrolimús es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Se cree que tiene una eficacia ligeramente superior y es más fácil vigilar sus concentraciones en sangre, por lo que el tacrolimús se ha convertido en el inhibidor preferido de la calcineurina en la mayor parte de centros de trasplante.

Mecanismo de acción. Al igual que la ciclosporina, el tacrolimús inhibe la activación de los linfocitos T al inhibir la calcineurina; se une a una proteína intracelular, la proteína transportadora de FK506-12 (FKBP-12), una inmunofilina estructuralmente relacionada con la ciclofilina. Luego se forma un complejo de tacrolimús-FKBP-12, Ca^{2+}, calmodulina y calcineurina y se inhiben la actividad de calcineurina fosfatasa (figura 35-1). La inhibición de la actividad de fosfatasa evita la desfosforilación y translocación nuclear de NFAT y se inhiben la activación de los linfocitos T. Así, aunque difieren los receptores intracelulares, la ciclosporina y tacrolimús se dirigen a la misma vía para la inmunodepresión.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El tacrolimús se encuentra disponible para su administración oral en forma de cápsulas (0.5, 1 y 5 mg) y en solución inyectable (5 mg/ml). Por la variabilidad entre los diferentes individuos en cuanto a su farmacocinética, se necesita individualizar la dosis para lograr un tratamiento óptimo. Para el tacrolimús, la sangre completa parece ser el mejor compartimiento para toma de muestras; la concentración del fármaco en sangre completa parece correlacionarse mejor con los eventos clínicos para el tacrolimús, a diferencia de la ciclosporina. Las concentraciones ideales se encuentran en 10 a 15 ng/ml en el periodo perioperatorio temprano

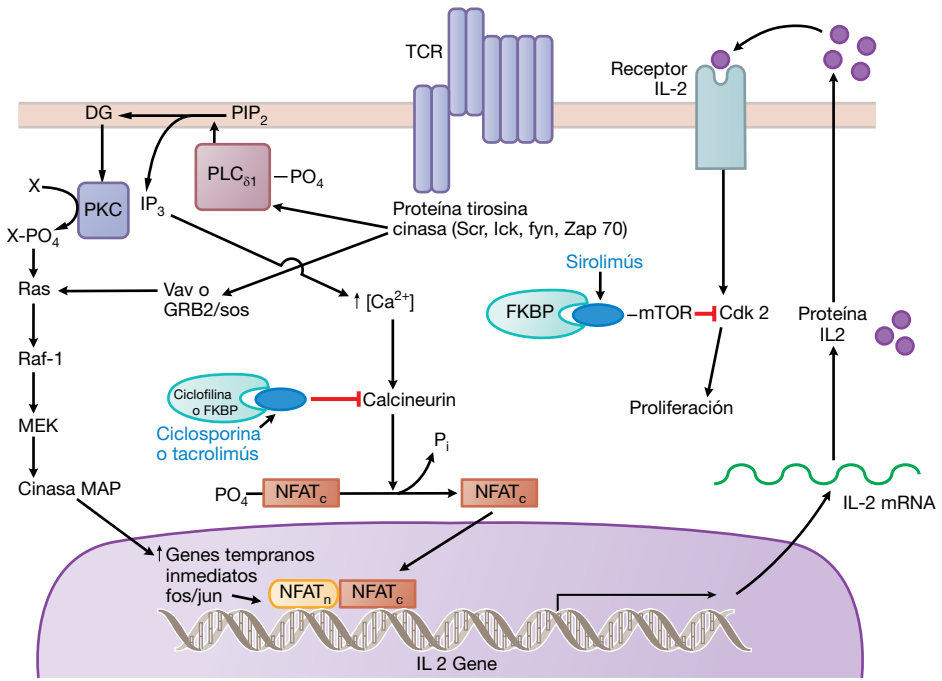


Figura 35-1 *Mecanismos de acción de la ciclosporina, tacrolimús sirolimús en los linfocitos T.* La ciclosporina y tacrolimús se unen a inmunofilinas (ciclofilina y proteína transportadora de FK506-12 [FKBP], respectivamente) dando origen a un complejo que inhibe la fosfatasa de calcineurina y la desfosforilación catalizada por calcineurina lo que permite la translocación del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT) en el núcleo. NFAT es necesaria para la transcripción de interleucina-2 (IL-2) y otras citocinas de crecimiento y asociadas con la diferenciación (linfocinas). El sirolimús (rapamicina) trabaja después de la unión con el receptor IL-2, uniéndose a FKBP; el complejo FKBP-sirolimús se une al objetivo farmacológico de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y causa su inhibición; ésta es una cinasa que participa en la progresión del ciclo celular (proliferación). TCR, receptor de linfocitos T reconoce los antígenos que se unen al complejo de histocompatibilidad mayor. (Reproducido con autorización de Clayberger C., Krensky A.M. Mechanisms of allograft rejection. En Neilson E.G., Couser W.G., eds. Immunologic Renal Diseases, 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 321-346. http://lww.com.)

y en 100 a 200 ng/ml tres meses después del trasplante. La absorción gastrointestinal (GI) es incompleta y variable. Los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción. La unión de tacrolimús a las proteínas plasmáticas es de 75 a 99%, lo que incluye principalmente a la albúmina y a la α1-glucoproteína ácida. La semivida del tacrolimús es cercana a 12 h; se metaboliza ampliamente en el hígado por acción de CYP3A; algunos metabolitos tienen actividad. La mayor parte de la expresión del fármaco original y sus metabolitos ocurre a través de las heces.

Usos terapéuticos. El tacrolimús está indicado para la profilaxis del rechazo de alotrasplantes de órganos sólidos en una forma similar a la ciclosporina (véase "Ciclosporina") y se utiliza, sin indicación por la FDA, como tratamiento de rescate en pacientes con episodios de rechazo pese a alcanzarse concentraciones "terapéuticas" de ciclosporina. La dosis oral inicial recomendada es de 0.2 mg/kg por día para pacientes adultos con trasplante renal, 0.1 a 0.15 mg/kg/día para pacientes adultos sometidos a trasplante hepático, 0.075 mg/kg/día para pacientes adultos sometidos a trasplante cardiaco y de 0.15 a 0.2 mg/kg/día para pacientes en edad pediátrica sometidos a trasplante hepático, en dos dosis divididas con intervalos de 12 h. Estas dosis tienen por objeto lograr concentraciones sanguíneas típicas en el intervalo de 5 a 20 mg/ml.

Toxicidad. El uso de tacrolimús se asocia con nefrotoxicidad, neurotoxicidad (p. ej., temblor, cefalea, trastornos motores, convulsiones), síntomas GI, hipertensión, hiperpotasemia, hiperglucemia y diabetes. El tacrolimús tiene un efecto negativo sobre las células β de los islotes pancreáticos; y la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus son complicaciones bien identificadas del tratamiento de inmunodepresión con tacrolimús. Al igual que otros fármacos inmunodepresores, existe un incremento en el riesgo de tumores secundarios e infecciones oportunistas. El tacrolimús no tiene efectos adversos sobre el ácido úrico o concentración de colesterol LDL. Son comunes la diarrea y alopecia en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con micofenolato.

Interacciones farmacológicas. Por su potencial nefrotoxicidad, debe realizarse vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas de tacrolimús y de la función renal. La administración simultánea de ciclosporina ocasiona nefrotoxicidad adictiva o sináptica; por tanto, se requiere un retraso de al menos 24 h cuando se cambia a un paciente de ciclosporina a tacrolimús. El tacrolimús se metaboliza principalmente a través de CYP3A y las posibles interacciones mencionadas en la siguiente sección, para ciclosporina, también se aplican al tacrolimús.

CICLOSPORINA. La ciclosporina (ciclosporina A) es un polipéptido cíclico por un grupo de 11 aminoácidos, producido por el hongo *Beauveria nivea*. En la figura 35-1 se ilustra la acción molecular de la ciclosporina para inhibir la actividad de la calcineurina. Al nivel del sistema inmunitario, la ciclosporina suprime cierta inmunidad tumoral, pero es más eficaz contra los mecanismos inmunitarios dependientes de linfocitos T, como los que participan en el rechazo de trasplantes y algunas formas de autoinmunidad. Inhibe de manera preferencial la traducción de señales desencadenada por antígenos en los linfocitos T, disminuye la expresión de muchas linfocinas, incluida IL-2 así como la expresión de proteínas antiapoptóticas. La ciclosporina también incrementa la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF β), un inhibidor potente de la proliferación de linfocitos T estimulada por IL-2 y de la generación de linfocitos T citotóxicos (CTL).

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Como la ciclosporina es muy lipófila y sumamente hidrófoba, está formulada para su administración clínica utilizando aceite de ricino u otras estrategias para asegurar su solubilización. La ciclosporina puede administrarse por vía oral o intravenosa. La preparación intravenosa se presenta en forma de solución en un vehículo con etanol-aceite de ricino polioxietilado, que debe diluirse en solución de NaCl 0.9% o en solución glucosada al 5% antes de su inyección. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas de gelatina blanda y soluciones orales. La ciclosporina administrada en forma de la cápsula original, de gelatina blanda, se absorbe con lentitud, con una biodisponibilidad de 20 a 50%. Ahora se utiliza más a menudo una preparación en microemulsión modificada, la cual tiene una disponibilidad más uniforme y ligeramente superior en comparación con la formulación original. Se suministra en forma de cápsula de gelatina blanda con 25 y 100 mg de ciclosporina y como solución oral con 100 mg/ml. Las formulaciones original y en microemulsión no son bioequivalentes y no pueden utilizarse de manera intercambiable sin supervisión por un médico y mediante vigilancia de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Las preparaciones genéricas de la formulación con microemulsión y la preparación intravenosa son bioequivalentes con base en los criterios de la FDA. Las unidades de trasplante deben informar a los pacientes que las preparaciones de ciclosporina no pueden ser intercambiadas por otra, ya que esto conlleva el riesgo de inmunodepresión inadecuada o de incremento de la toxicidad.

Se miden las concentraciones sanguíneas 2 h después de la administración de la dosis (lo que se conoce como concentraciones C_2), lo que se correlaciona mejor con el área bajo la curva en comparación con otros puntos, pero ninguna medición puede simular la exposición mejor que la obtención frecuente de muestras para medición del fármaco. En la práctica, si el paciente tiene signos o síntomas de toxicidad o si existe rechazo o falla renal inexplicados, puede utilizarse un perfil farmacocinético para valorar la exposición del individuo a este fármaco.

La absorción de ciclosporina es incompleta después de la administración oral y varía con el paciente individual y con la formulación utilizada. La eliminación de la ciclosporina de la sangre suele ser difásica, con una semivida terminal de 5 a 18 h. Después de la administración intravenosa, la depuración es cercana a 5 a 7 ml/min/kg en adultos

receptores de trasplante renal, pero difiere con la edad y población de pacientes. Por ejemplo, la depuración es más lenta en pacientes con trasplante cardiaco y más rápida en niños. Así, la variabilidad entre individuos es tan grande que es necesaria la vigilancia individual. Después de la administración oral de ciclosporina (en forma de microfusión modificada) la concentración sanguínea máxima ocurre en 1.5 a 2 h. La administración de alimentos retrasa y disminuye la absorción. Las comidas con alto y bajo contenido de grasa, consumidas 30 min antes de administración disminuyen el área bajo la curva en casi 13% y la concentración máxima en casi 33%. Esto hace obligado individualizar el régimen de dosificación para pacientes ambulatorios. La ciclosporina sufre metabolismo amplio a través del CYP3A hepático y en menor grado, a través del tubo digestivo y riñones. La ciclosporina y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la bilis en las heces y alrededor de 6% se excreta en la orina. La ciclosporina también se excreta en la leche humana. En presencia de insuficiencia hepática se requiere ajuste de la dosis. No suelen ser necesarios los ajustes en pacientes con diálisis o insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. Las indicaciones clínicas para la ciclosporina son el trasplante renal, hepático, cardiaco y de otros órganos; artritis reumatoide y psoriasis. En el capítulo 65 se revisa su uso en dermatología. La ciclosporina por lo general se combina con otros fármacos, en especial con glucocorticoides y con azatioprina o micofenolato y en fechas más recientes, con sirolimús. La dosis de ciclosporina varía, dependiendo del órgano trasplantado y de los otros fármacos utilizados en protocolos terapéuticos específicos. No suele administrarse la dosis inicial después del trasplante por el riesgo de posible nefrotoxicidad. La dosificación se guía con base en los signos de rechazo (dosis demasiado bajas) o efectos tóxicos renales o de otro tipo (dosis demasiado elevadas) y con la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas. Debe tenerse gran cuidado para diferenciar la toxicidad renal del rechazo en pacientes con trasplante renal. La biopsia de aloinjerto guiada por ecografía es la mejor forma para valorar la razón de la disfunción renal. Se han descrito con mayor frecuencia reacciones adversas después de la administración intravenosa, por lo que esta vía de administración se interrumpe tan pronto como el paciente puede tomar el fármaco por vía oral.

En la artritis reumatoide, la ciclosporina se utiliza en casos graves que no respondieron al tratamiento con metotrexato. La ciclosporina puede combinarse con metotrexato, pero deben vigilarse de manera estrecha las concentraciones de ambos fármacos. En la psoriasis, la ciclosporina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con buena respuesta inmunitaria y con enfermedades graves incapacitantes en las cuales han fallado otras opciones terapéuticas. Por su mecanismo de acción existe una base teórica para el uso de la ciclosporina en diversas enfermedades mediadas por linfocitos T. La ciclosporina se ha reportado como eficaz en el síndrome de Behçet ocular agudo, en la uveítis endógena, dermatitis atópica, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome nefrótico, incluso cuando han fallado o los tratamientos estándar.

Toxicidad. Las principales reacciones secundarias al tratamiento con ciclosporina son la disfunción renal e hipertensión; a menudo también ocurre temblor, hirsutismo, hiperlipidemia e hiperplasia gingival. Ocurre hipertensión en casi 50% de los individuos con trasplante renal y en la mayor parte de los pacientes con trasplante cardiaco. La hiperuricemia puede ocasionar empeoramiento de la gota, incremento de la actividad de la glucoproteína P e hipercolesterolemia. Ocurre nefrotoxicidad en la mayor parte de los pacientes y es la principal razón para interrumpir o modificar el tratamiento. El uso combinado de inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides es en particular diabetógeno. Los pacientes obesos, los individuos que han recibido trasplantes y que son estadounidenses de raza negra o latinoamericanos o bien, aquellos con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 se encuentran en riesgo especial. La ciclosporina, a diferencia del tacrolimús, es más probable que produzca elevaciones en el colesterol LDL.

Interacciones farmacológicas. Cualquier fármaco que afecte los sistemas CYP, en especial CYP3A, puede afectar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina. Las sustancias que inhiben esta enzima pueden disminuir el metabolismo de ciclosporina e incrementar sus concentraciones sanguíneas. Éstos incluyen antagonistas de los conductos de Ca^{2+} (p. ej., *verapamilo*, *nicardipino*), antimicóticos (p. ej., *fluconazol*, *cetoconazol*), antibióticos (p. ej., *eritromicina*), glucocorticoides (p. ej., *metilprednisolona*), inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., *indinavir*) y otros fármacos (p. ej., *alopurinol*, *metoclopramida*). El jugo de uva inhibe el sistema CYP3A y la bomba de expulsión de glucoproteína P de múltiples fármacos, con lo que puede incrementar las concentraciones de ciclosporina en sangre. Por el contrario, los fármacos que inducen la actividad de CYP3A pueden incrementar el metabolismo de ciclosporina y disminuir sus concentraciones sanguíneas. Tales fármacos incluyen antibióticos (p. ej., *nafcilina*, *rifampicina*), anticonvulsivos (p. ej., *fenobarbital*, genitourinaria) y otros (p. ej., *octreótido*, *tirotropina*).

Las interacciones entre ciclosporina y sirolimús requieren que los dos fármacos se administren por separado. El sirolimús agrava la disfunción renal inducida por la ciclosporina, mientras que la ciclosporina incrementa la hiperlipidemia y la mielosupresión inducidas por sirolimús. Puede ocurrir nefrotoxicidad adictiva cuando se administra de manera simultánea ciclosporina con *NSAID* y otros fármacos que pueden causar afectación renal; cuando se administra en combinación con metotrexato, pueden incrementarse las concentraciones de ambos fármacos y también puede ocasionar reducción en la depuración de otros fármacos, lo que incluye *prednisolona*, *digoxina* y estatinas.

FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS Y ANTIMETABÓLICOS

SIROLIMÚS

El sirolimús (rapamicina) es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces hygroscopicus*; inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación de otros receptores de factores de crecimiento en los

linfocitos T y para IL-2 (figura 35-1). Al igual que la ciclosporina y tacrolimús, la acción terapéutica del sirolimús requiere la formación de un complejo con una inmunofilina, en este caso *FKBP-12*. El *complejo de sirolimús-FKBP-12* no afecta la actividad de calcineurina; más bien, se une a las proteínas cinasas *mTOR* y las inhibe; *mTOR* es una enzima fundamental en la progresión del ciclo celular. La inhibición de *mTOR* impide la progresión en el ciclo celular en la transición entre las fases $G_1 \rightarrow S$.

Administración, distribución, metabolismo y excreción. Después de su administración oral, el sirolimús se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones sanguíneas máximas en casi 1 h después de una sola dosis en individuos sanos y en cerca de 2 h después de múltiples dosis orales en pacientes sometidos a trasplante renal. La disponibilidad sistémica es cercana a 15% y las concentraciones sanguíneas son proporcionales con la dosis, entre 3 y 12 mg/m^2. Una comida rica en grasas disminuye la concentración sanguínea máxima en 34%; por tanto, sirolimús debe tomarse de manera consistente con o sin alimentos y debe realizarse vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas. Casi 40% del sirolimús en plasma se encuentra unido a proteínas, en especial a la albúmina. Se forman particiones del fármaco en elementos formes de la sangre (la razón sangre/plasma es de 38 en pacientes con trasplante renal). El sirolimús sufre metabolismo amplio por acción de CYP3A4 y son transportados por la glucoproteína P. Aunque algunos de sus metabolitos son activos, el sirolimús es el principal compuesto activo en la sangre total y contribuye con más de 90% del efecto inmunodepresor. La semivida en sangre después de múltiples dosis en pacientes estables con trasplante renal es de 62 h. La dosis de carga con tres dosis de mantenimiento proporciona concentraciones cercanas al estado de equilibrio en un día en la mayor parte de los pacientes.

Usos terapéuticos. El sirolimús está indicado para la profilaxis del rechazo de trasplante de órganos, por lo general en combinación con dosis reducidas de inhibidores de calcineurina y glucocorticoides; se ha utilizado con glucocorticoides y micofenolato para evitar el daño renal permanente. Los regímenes de dosificación de sirolimús son relativamente complejos con concentraciones sanguíneas por lo general mantenidas entre 5 y 15 ng/ml. Se recomienda que la dosis diaria de mantenimiento se reduzca en casi un tercio en pacientes con afectación de la función hepática. El sirolimús se ha incorporado a las endoprótesis para inhibir la proliferación celular local y la oclusión del vaso sanguíneo.

Toxicidad. El uso de sirolimús en pacientes con trasplante renal se asocia con incremento de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos en un efecto dependiente de la dosis, lo cual podría requerir tratamiento. Aunque la inmunoterapia con sirolimús por sí misma no es nefrotóxica, los pacientes tratados con ciclosporina más sirolimús tienen alteración de la función renal en comparación con aquellos tratados sólo con ciclosporina. El sirolimús también puede prolongar el retraso de la función del órgano injertado en trasplantes de riñón con donador cadavérico, tal vez por su acción antiproliferativa. La función renal debe vigilarse de manera estrecha en tales pacientes. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida y relacionada con el trasplante renal, se incrementa de forma dependiente con la dosis por la administración de sirolimús y requiere vigilancia posoperatoria estricta. Otros efectos secundarios incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia, aftas bucales, hipopotasemia, proteinuria y efectos GI. Puede ocurrir retraso de la cicatrización de heridas con el uso de sirolimús. Al igual que con otros inmunodepresores, hay incremento en el riesgo de neoplasias, en especial linfomas e infecciones.

Interacciones farmacológicas. Como el sirolimús es sustrato para CYP3A4 y se transporta por la glucoproteína P, es necesaria atención estricta a las interacciones con otros fármacos que se metabolizan o se transportan por estas proteínas. Puede ser necesario el ajuste de la dosis cuando el sirolimús se administra de manera simultánea con diltiazem o rifampicina.

EVEROLIMO

El everolimo [40-*O*-(2-hidroxietil)-rapamicina] tiene relación estrecha con el sirolimús, pero diferente farmacocinética. La principal diferencia es la corta semivida y por tanto el tipo más breve para lograr concentraciones en estado de equilibrio para el fármaco. La dosis en miligramos por kilogramo es similar a la de sirolimús. Al igual que con el sirolimús, la combinación de un inhibidor de la calcineurina con un inhibidor de mTOR produce deterioro de la función renal en un año en comparación con el tratamiento sólo con inhibidores de la calcineurina. La toxicidad del everolimo y las interacciones farmacológicas parecen ser similares que con sirolimús.

AZATIOPRINA

La azatioprina es un antimetabolito de las purinas. Es un derivado imidazolil de la 6-mercaptopurina, cuyos metabolitos pueden inhibir la síntesis de las purinas.

Mecanismo de acción. Después de la exposición a nucleófilos como glutatión, la azatioprina sufre desdoblamiento a 6-mercaptopurina, que a su vez se convierte a metabolitos adicionales que inhiben la síntesis de purinas de novo (capítulo 61). Un falso nucleótido, el 6-tio-IMP se convierte a 6-tio-GMP y por último a 6-tio-GTP, el cual se incorpora en el DNA. Se inhibe la proliferación celular, con lo que se afectan diversas funciones de los linfocitos. La azatioprina parece ser un inmunodepresor más potente que la 6-mercaptopurina.

Destino y farmacocinética. La azatioprina se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones sanguíneas máximas en 1 a 2 h después de la administración; su semivida es de alrededor de 10 min y la semivida de la 6-mercaptopu-

rina es cercana a 1 h. Las concentraciones en sangre tienen valor predictivo limitado por el amplio metabolismo, actividad significativa de diferentes metabolitos y las altas concentraciones hísticas alcanzadas. La azatioprina y mercaptopurina se unen moderadamente a las proteínas plasmáticas y en parte son susceptibles de diálisis. Se elimina con rapidez de la sangre por oxidación o metilación en el hígado, en los eritrocitos o en ambos.

Usos terapéuticos. La azatioprina está indicada como auxiliar para la prevención del rechazo del trasplante de órganos y en la artritis reumatoide grave. La dosis inicial es de 3 a 5 mg/kg/día. Dosis iniciales más bajas (1 mg/kg/día) se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide. Debe realizarse biometría hemática completa y pruebas de función hepática.

Toxicidad. El principal efecto secundario de la azatioprina es la supresión de la médula ósea, lo que incluye leucopenia (común), trombocitopenia (menos común), anemia (poco común) o combinaciones de éstas. Otros efectos secundarios importantes incluyen aumento de la susceptibilidad a infecciones (en especial varicela y virus del herpes simple), hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad GI, pancreatitis e incremento en el riesgo de neoplasias.

Interacciones farmacológicas. La xantina oxidasa, una enzima de gran importancia en el metabolismo de los metabolitos de la azatioprina, es antagonizada por el alopurinol. Los efectos secundarios por la administración simultánea de azatioprina con otros medios supresores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia como consecuencia de la mielosupresión.

MICOFENOLATO MOFETILO

El micofenolato mofetilo (MMF) es un 2-morfolinoetil éster del ácido micofenólico (MPA); es un profármaco que se hidroliza con rapidez para producir el fármaco activo, MPA, un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible del inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima importante en la vía de la síntesis de nucleótidos de guanina. Los linfocitos T y B dependen de esta vía para la proliferación celular; el MPA inhibe de manera selectiva la proliferación y función de los linfocitos, lo que incluye la formación de anticuerpos, adhesión y migración celulares.

Destino y farmacocinética. El MMF sufre metabolismo rápido y completo a MPA después de su administración oral o intravenosa. Más tarde, el MPA se metaboliza a un glucurónido inactivo MPAG. La semivida de MPA es cercana a 16 h y la mayor parte se excretan en la orina como MPAG (alrededor de 87%). Las concentraciones plasmáticas de MPA y MPAG se incrementan en pacientes con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. El MMF está indicado para la profilaxis del rechazo de trasplantes y por lo general se utiliza en combinación con glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina, pero no con azatioprina. Es posible el tratamiento combinado con sirolimús, aunque las interacciones farmacológicas potenciales requieren de vigilancia cuidadosa de las concentraciones de los fármacos. Para individuos con trasplante renal se administra 1 g por vía oral o intravenosa (en 2 h) cada 12 h (2 g/día). Puede recomendarse una dosis más elevada, de 1.5 g cada 12 h (3 g/día) para pacientes sometidos a trasplante renal y que son de raza negra y para todos los pacientes sometidos a trasplante hepático y cardiaco. Se está incrementando el uso de MMF, sin autorización por la FDA, para el tratamiento de lupus sistémico. Se encuentra disponible una preparación de MPA de liberación tardía. No se libera MPA bajo condiciones ácidas (pH < 5), como en el estómago, pero es soluble en un pH neutro como el que se encuentra en el intestino. La cubierta entérica ocasiona retraso en el tiempo para que se alcancen las concentraciones máximas de MPA.

Toxicidad. Los principales efectos tóxicos de MMF son de tipo gastrointestinal y hematológico: leucopenia, aplasia pura de eritrocitos, diarrea y vómito. También hay incremento en la incidencia de algunas infecciones, en especial infecciones asociadas con citomegalovirus. El tacrolimús en combinación con MMF se ha asociado con la activación de virus de polioma como el virus BK, el cual puede causar nefritis intersticial. El uso de micofenolato en el embarazo se asocia con anomalías congénitas e incrementa el riesgo de pérdida del embarazo.

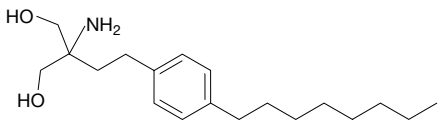
Interacciones farmacológicas. El tacrolimús retrasa la eliminación de MMF al afectar la conversión de MPA a MPAG. Esto puede incrementar la toxicidad GI. La administración simultánea con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o de magnesio ocasiona disminución de la absorción de MMF; así, estos fármacos no deben administrarse de manera simultánea. El MMF no debe administrarse con colestiramina u otros fármacos que afectan la circulación enterohepática. El aciclovir y ganciclovir pueden competir con MPAG por la secreción tubular, lo que podría ocasionar incremento en las concentraciones de MPAG y de los antivirales en sangre, efecto que puede incrementarse en pacientes con insuficiencia renal.

OTROS FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS Y CITOTÓXICOS

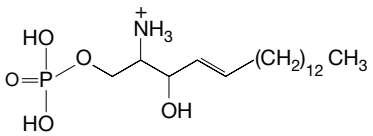
Muchos de los fármacos citotóxicos y antimetabolitos utilizados en la quimioterapia del cáncer (capítulo 61) son inmunodepresores por su acción en los linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Otros fármacos citotóxicos que se han utilizado sin autorización por la FDA como inmunodepresores incluyen metotrexato, ciclofosfamida, talidomida y clorambucilo. El metotrexato se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador, artritis reumatoide, psoriasis y algunos cánceres. La ciclofosfamida y el clorambucilo se utilizan en leucemia y

linfoma y en muchas otras neoplasias. La FDA aprobó la ciclofosfamida para el síndrome nefrótico en niños y se utiliza ampliamente para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico grave y otras vasculítides como la granulomatosis de Wegener. La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas indicada para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide. Se ha observado el incremento del uso de este fármaco en el tratamiento de nefropatía por poliomavirus que se observa en individuos que recibieron trasplantes renales y que se encuentran con inmunodepresión. No existen estudios con grupo testigo que muestre la eficacia comparativa con pacientes tratados sólo con interrupción o reducción de la inmunodepresión sola en casos de nefropatía por virus BK. El fármaco inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa en la vía de síntesis de pirimidinas. Es hepatotóxico y puede causar lesión fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

FINGOLIMOD (FTY720). Éste es el primer fármaco de una nueva clase de moléculas pequeñas, los agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P-R). El profármaco del receptor S1P reduce la recirculación de linfocitos del sistema linfático a la sangre y tejidos periféricos, con lo que se desvían los linfocitos de las lesiones inflamatorias y de los órganos injertados.



FTY720 (Fingolimod)



Esfingosina-1-fosfato

Mecanismo de acción. S1P causa secuestro específico y reversible de los linfocitos del hospedador en los ganglios linfáticos y placas de Peyer y los mantiene alejados de la circulación, con lo que protege las lesiones e injertos de los ataques mediados por linfocitos T. FTY720 no altera la función de los linfocitos T o B. La esfingosina cinasa-2 causa fosforilación de FTY720 y el producto FTY720-fosfato es un agonista potente de los receptores S1P. La alteración del tráfico de linfocitos inducida por FTY720 es una consecuencia clara de su efecto en los receptores S1P.

Usos terapéuticos. El fármaco no ha sido eficaz como régimen estándar en estudios de fase III y ha habido limitaciones en el desarrollo adicional del fármaco.

Toxicidad. La linfopenia, que es el efecto secundario más común y predecible de FTY720, desaparece después de la interrupción del fármaco. La mayor preocupación es el efecto cronotrópico negativo de FTY720 en el corazón, el cual se ha observado con la primera dosis hasta en 30% de los pacientes.

ANTICUERPOS INMUNODEPRESORES Y PROTEÍNAS DEL RECEPTOR DE FUSIÓN

Los anticuerpos policlonales y monoclonales contra los antígenos de superficie de los linfocitos se utilizan ampliamente en la prevención y tratamiento del rechazo del trasplante de órganos. El antisuero policlonal se genera por inyecciones repetidas de timocitos humanos (ATG) o linfocitos (ALT) en animales y después se purifica la fracción de inmunoglobulinas del suero. Estas preparaciones varían en eficacia y toxicidad de lote a lote. La capacidad para producir anticuerpos monoclonales ha superado los problemas de variabilidad en eficacia y toxicidad observados con los productos policlonales, pero los anticuerpos monoclonales son más limitados en su especificidad.

Otra clase de fármacos biológicos que se desarrolló para trastornos autoinmunitarios e individuos con trasplante son las proteínas del receptor de fusión. Estos fármacos consisten de receptores de dominios de unión del ligando que se fijan a la región Fc de la inmunoglobulina (por lo general IgG_1) para proporcionar una semivida más larga.

GLOBULINA ANTITIMOCITO

La ATG es una gammaglobulina purificada del suero de ratones inmunizados con timocitos humanos.

MECANISMO DE ACCIÓN. La ATG contiene anticuerpos citotóxicos que se unen a CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 y a moléculas HLA clases I y II en la superficie de linfocitos T hu-

manos. Los anticuerpos disminuyen el número de linfocitos circulantes por citotoxicidad directa (por el complemento y de tipo celular) y antagonizan la función de los linfocitos al unirse a las moléculas de superficie celular que participan en la regulación de la función celular.

Usos terapéuticos. La ATG se utiliza para la inducción de inmunodepresión, aunque la única indicación aprobada es para tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal en combinación con otros inmunodepresores. Los fármacos que reducen el número de linfocitos (thymoglobulin, Atgam y OKT3) no están registrados para su uso como inductor de la inmunodepresión. Se administra un ciclo de globulina contra timocitos a pacientes que recibieron trasplante renal y con retraso en la función del injerto, a fin de evitar el tratamiento temprano con inhibidores de la calcineurina, que son nefrotóxicos, con lo que se colabora en la recuperación de la lesión isquémica por reperfusión. La dosis recomendada para el rechazo agudo del injerto renal es de 1.5 mg/kg/día (en 4 a 6 h) por siete a 14 días. El recuento promedio de linfocitos T disminuye en el segundo día de tratamiento. La ATG también se utiliza para el rechazo agudo de otros tipos de trasplantes de órganos y profilaxis del rechazo.

Toxicidad. Los anticuerpos policlonales son proteínas xenógenas que pueden desencadenar efectos secundarios importantes, incluidos la fiebre, escalofríos y la posibilidad de hipotensión. La administración previa de corticoesteroides, paracetamol, antihistamínicos o combinaciones de éstos, así como la administración de antisuero en goteo lento (en 4 a 6 h) en un vaso sanguíneo de grueso calibre disminuye la posibilidad de tales acciones. Puede ocurrir enfermedad del suero y glomerulonefritis; es poco común la anafilaxis. Las complicaciones hematológicas incluyen leucopenia y trombocitopenia. Al igual que con otros fármacos inmunodepresores, hay incremento en el riesgo de infecciones y cáncer, en especial cuando se combinan fármacos inmunodepresores.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA CD3. Los anticuerpos dirigidos contra la cadena épsilon de CD3, una molécula trimérica adyacente al receptor de los linfocitos T en la superficie de los linfocitos T humanos, se ha utilizado con eficacia considerable en trasplantes en seres humanos. El anticuerpo original con IgG_{2a} de ratón contra CD3, muromonab-CD3 (OKT3), aún se utiliza para revertir los episodios de rechazo resistentes a los glucocorticoides.

Mecanismo de acción. Muromonab-CD3 se une a la cadena épsilon de CD3, un componente monomorfo del complejo receptor de linfocitos T que participa en el reconocimiento de antígenos, señalización celular y proliferación. El tratamiento con anticuerpos induce la rápida internalización del receptor de linfocitos T, con lo que se evita el reconocimiento antigénico subsiguiente. La administración de anticuerpos se continúa con agotamiento rápido de la mayor parte de los linfocitos T del torrente sanguíneo y de órganos linfoides periféricos, como ganglios linfáticos y bazo. La ausencia de linfocitos T detectables de las regiones linfoides habituales es consecuencia de la muerte celular inducida por la activación del complemento y por la marginación de los linfocitos T en las paredes del endotelio vascular y la redistribución de los linfocitos T a órganos no linfoides, como los pulmones. Muromonab-CD3 también reduce la función de los linfocitos T restantes, como se define por la falta de producción de IL-2 y una gran reducción en la producción de varias citocinas, quizá con la excepción de IL-4 e IL-10.

Usos terapéuticos. Muromonab-CD3 está indicado para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante de órganos. La dosis recomendada es de 5 mg/día (en adultos; la dosis es menor en niños) en un solo bolo intravenoso (< 1 min) por 10 a 14 días. Los linfocitos T circulantes desaparecen de la sangre en términos de minutos después de la administración y regresan a cifras normales en casi una semana después de interrumpir el tratamiento. El uso repetido de muromonab-CD3 ocasiona inmunización del paciente contra determinantes de ratón del anticuerpo y por lo general está contraindicado. La administración de glucocorticoides antes de la inyección de muromonab-CD3 es un método estándar, que evita la liberación de citocinas y reduce de manera considerable las reacciones ante la primera dosis y hoy en día se considera un procedimiento estándar. También debe vigilarse el estado del volumen circulante del paciente antes del tratamiento; debe contarse con instalaciones que permitan la reanimación rápida y eficaz para pacientes que reciben las primeras dosis de este tratamiento.

Toxicidad. El principal efecto secundario del tratamiento contra CD3 es el "síndrome de liberación de citocinas". El síndrome por lo común inicia 30 min después de la administración del anticuerpo (pero puede ocurrir más tarde) y puede persistir por horas. El síndrome se asocia con incremento de las concentraciones séricas de citocinas (lo que incluye factor de necrosis tumoral α [TNF-α], IL-2, IL-6, e interferon-γ [IFN-γ]) que son liberados por los linfocitos T activados, por los monocitos o por ambos. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre elevada, escalofríos, cefalea, temblor, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, malestar general, mialgias, artralgias y debilidad generalizada. Los síntomas menos comunes incluyen reacciones cutáneas y trastornos cardiorrespiratorios y del SNC. También se han descrito complicaciones potencialmente letales como edema pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, colapso cardiovascular, paro cardiaco y arritmias. Otros efectos tóxicos relacionados con el tratamiento contra CD3 incluyen anafilaxis y las infecciones y neoplasias habituales relacionadas con el tratamiento inmunodepresor. Se ha observado "rechazo de rebote" cuando se interrumpe el tratamiento con muromonab-CD3. Los tratamientos contra CD3 pueden ser limitados por anticuerpos contra idiotipo o contra proteínas de ratón en el receptor. Muromonab-CD3 rara vez se utiliza en casos de trasplante. Ha sido sustituido por el uso de la ATG y alemtuzumab.

NUEVA GENERACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA CD3. En fechas recientes se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra CD3 modificados genéticamente, que han sido "humanizados" para reducir la aparición de respuestas contra anticuerpos y de mutaciones para evitar la unión a los receptores Fc. En estudios clínicos iniciales, los anticuerpos monoclonales humanizados contra CD3 que no se unen a los receptores Fc corrigieron el rechazo agudo contra aloinjerto renal sin causar síndrome de liberación de citocinas con la primera dosis.

ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE IL-2 (ANTI-CD25). **Daclizumab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano IgG_1 con una región determinante complementaria de ratón y humanizada. **Basiliximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico, humano-de ratón.

Mecanismo de acción. Los anticuerpos monoclonales contra CD25 se unen a los receptores de IL-2 en la superficie de los linfocitos T activados. La reducción significativa de los linfocitos T no parece desempeñar una función importante en el mecanismo de acción de estos anticuerpos monoclonales. El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra IL-2R ocasiona disminución relativa de la expresión del epítopo de la cadena α de IL-2R en los linfocitos activados. La cadena β puede sufrir regulación descendente por los anticuerpos contra CD25. Daclizumab tiene una menor afinidad por una semivida más larga (20 días) en comparación con basiliximab.

Usos terapéuticos. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-2 se utilizan para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes adultos.

Los estudios clínicos indican que la semivida de daclizumab es de 20 días, lo que ocasiona la saturación de IL-2Rα en los linfocitos circulantes hasta por 120 días después del trasplante. Daclizumab se administra en cinco dosis (1 mg/kg administrados por vía intravenosa en 15 min en 50 a 100 ml de solución salina isotónica) iniciando en el preoperatorio inmediato y más tarde a intervalos de dos semanas. Daclizumab se utiliza en la conservación de regímenes de inmunodepresión (ciclosporina, azatioprina y esteroides; ciclosporina y esteroides).

Basiliximab tiene una semivida de siete días; en estudios clínicos se administró en dosis fijas de 20 mg en el preoperatorio en los días cero y cuatro después del trasplante. Este régimen satura los receptores de IL-2 en los linfocitos circulantes por 25 a 35 días después del trasplante. Basiliximab se utiliza en el régimen de conservación que consiste de ciclosporina y prednisona y se encontró como seguro y eficaz cuando se utilizó en el régimen de mantenimiento con ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisona.

Toxicidad. No se ha observado síndrome de liberación de citocinas, pero pueden ocurrir reacciones anafilácticas y trastornos linfoproliferativos poco comunes así como infecciones oportunistas. No se han descrito interacciones farmacológicas.

Alemtuzumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para su uso en leucemia linfocítica crónica. El anticuerpo está dirigido a CD52, una glucoproteína que se expresa en los linfocitos, monocitos, macrófagos y linfocito citolíticos naturales; el fármaco causa linfólisis al inducir la apoptosis de las células en las cuales actúa. Se ha logrado cierta aplicación en pacientes con trasplante renal, porque produce reducción prolongada de linfocitos T y B y permite la administración de fármacos.

REACTIVOS CONTRA TNF. TNF-α es una citocina proinflamatoria que se ha implicado en la patogénesis de varias enfermedades inmunitarias de intestino, piel y articulaciones. Diversas enfermedades (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn) se asocian con aumento de las concentraciones de TNF-α. Como consecuencia, se han desarrollado varios fármacos contra TNF como medida terapéutica.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG_1 que contiene una región humana constante (Fc) y una región variable de ratón. Se une con gran afinidad a TNF-α y evita que las citocinas se unan a su receptor. Infliximab se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento de los síntomas de artritis reumatoide y por lo común se utiliza en combinación con metotrexato en pacientes que no responden solamente al metotrexato. Infliximab también se aprobó para el tratamiento de los síntomas de enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis en placa, artritis soriásica y colitis ulcerosa. Casi uno de seis pacientes que reciben infliximab experimenta una reacción por la administración intravenosa, que se caracteriza por fiebre, urticaria, hipotensión y disnea, síntomas que aparecen 1 a 2 h después de la administración del anticuerpo. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos antinucleares y rara vez, un síndrome similar al lupus, después del tratamiento.

Etanercept es una proteína de fusión dirigida contra TNF-α, que contiene una porción unida a un ligando de un receptor humano de TNF-α fusionado con la porción Fc de IgG_1 humana, que se une a TNF-α y que evita que interactúe con sus receptores. Se aprobó para el tratamiento de los síntomas de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas, artritis juvenil idiopática poliarticular y artritis psoriásica. Etanercept puede utilizarse en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente sólo al metotrexato. Han ocurrido reacciones en el sitio de inyección (p. ej., eritema, prurito, dolor o hinchazón).

Adalimumab es otro producto contra TNF para su administración intravenosa. Es un anticuerpo monoclonal recombinante de IgG_1 humano, aprobado para su uso en casos de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, artritis idiopática juvenil, psoriasis en placas, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

Toxicidad. *Todos los fármacos contra TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) incrementan el riesgo de infecciones graves, linfomas y otros tipos de cáncer*. Por ejemplo, los linfomas de linfocitos T hepatoesplénicos letales se han reportado en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn tratada con infliximab en combinación con azatioprina o 6-mercaptopurina.

INHIBICIÓN DE IL-1

Las concentraciones plasmáticas de IL-1 se incrementan en pacientes con inflamación activa (capítulo 34). Además de los antagonistas naturales contra los receptores de IL-1 (IL-1RA), se encuentran en desarrollo varios antagonistas de los receptores de IL-1 y unos cuantos se han aprobado para su uso clínico. **Anakinra** es una forma de IL-1RA humano, recombinante, no glucosilada, para el tratamiento de la enfermedad articular en artritis reumatoide. Puede utilizarse solo o en combinación con fármacos contra TNF como etanercept, infliximab o adalimumab. **Canakinumab** es un anticuerpo monoclonal contra IL-1β que aprobó la FDA para los síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndromes*), un grupo de enfermedades inflamatorias hereditarias poco comunes relacionadas con producción excesiva de IL-1 que incluye el síndrome antiinflamatorio familiar por frío y síndrome de Muckle-Wells. Canakinumab también se ha valorado para su uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Rilonacept** ($IL\text{-}1_{TRAP}$) es otro antagonista de IL-1 (una proteína de fusión que se une a IL-1) y que se está valorando para el tratamiento de la gota; IL-1 es un mediador inflamatorio del dolor articular relacionado con el aumento de la concentración de cristales de ácido úrico.

INHIBICIÓN DEL ANTÍGENO 1 RELACIONADO CON LA FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS (LFA-1)

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado dirigido contra la cadena CD1 1a del antígeno 1 relacionado con la función linfocítica (LFA-1), que se une a LFA-1 en los linfocitos y evita la interacción de LFA-1 con las moléculas de adhesión intercelular con lo que se inhibe la adhesión, tráfico y activación de linfocitos T. Efalizumab se aprobó para su uso en pacientes con psoriasis.

Alefacept es una proteína de fusión humana LFA-IgG_1. La porción LFA-3 de alefacept se une con CD2 en los linfocitos T, antagonizando la interacción entre LFA-3 y CD2 e interfiere con la activación de los linfocitos T. Alefacept se aprobó para su uso en pacientes con psoriasis. El tratamiento con alefacept produce una reducción en las células de memoria efectoras de los linfocitos T, la cual está relacionada con la dosis (CD45, RO+) pero no en las células indiferenciadas (CD45, RA+).

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LOS LINFOCITOS B

La mayor parte de los avances en trasplante pueden atribuirse a fármacos diseñados para inhibir las respuestas de los linfocitos T. Como consecuencia, el rechazo agudo mediado por linfocitos se ha vuelto un problema menor, mientras que las respuestas mediadas por linfocitos B, como el rechazo mediado por anticuerpos y otros efectos de anticuerpos específicos de donador se han hecho más evidentes. Se encuentran en desarrollo compuestos biológicos y moléculas pequeñas con efectos específicos sobre los linfocitos B para su utilización en individuos trasplantados, lo que incluye anticuerpos monoclonales humanizados contra CD20 e inhibidores de los factores de activación de linfocitos B BLYS y APRIL y sus receptores respectivos. Belimumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra BLYS, y se aprobó en fechas recientes para su uso en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

TOLERANCIA

La inmunodepresión se acompaña de riesgos de infecciones oportunistas y tumores secundarios. Por tanto, el objetivo final del investigador en trasplante de órganos y enfermedades autoinmunitarias es inducir y conservar la tolerancia inmunitaria, el estado activo de falta de respuesta ante antígenos específicos. La tolerancia, si es posible, representaría una verdadera cura para las alteraciones antes descritas sin los efectos secundarios de diversos tratamientos inmunodepresores. Los inhibidores de la calcineurina evitan la inducción de tolerancia en algunos individuos, pero no en todos los modelos técnicos. En estos mismos modelos de sistemas, el sirolimús no evita la tolerancia e incluso la puede fomentar.

ANTAGONISMO DE LA COESTIMULACIÓN. La inducción de respuestas inmunitarias específicas por los linfocitos T requiere dos señales: una señal específica para antígeno a través de receptores de linfocitos T y una señal de coestimulación proporcionada por interacción con moléculas como CD28 en los linfocitos T y CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos (figura 35-2). La inhibición de la señal coestimuladora no ha mostrado inducir tolerancia.

Abatacept (CTLA4-Ig) es una proteína de fusión y contiene una región de unión del antígeno 4 relacionado con los linfocitos T y que es citotóxico (CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*) que es un homólogo de CD28 y la región Fc de IgG_1 humana. El CTLA4-Ig produce inhibición competitiva de CD28, al unirse a CD80 y CD86 y

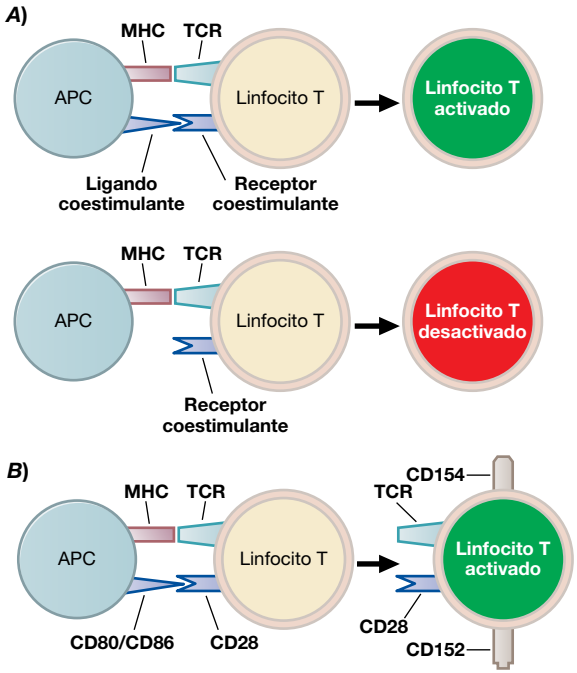


Figura 35-2 *Coestimulación*. ***A)*** Se necesitan dos señales para la activación de los linfocitos T. La señal 1 ocurre a través del receptor de linfocitos T (TCR) y la señal 2 a través de un par de receptor-ligando con simuladores. La señal 1 en ausencia de la señal 2 ocasiona desactivación de los linfocitos T. ***B)*** Una vía coestimuladora importante implica CD28 en los linfocitos T y B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) en las células presentadoras de antígenos (APC). Después de la activación de los linfocitos T, se expresan moléculas coestimuladoras adicionales. CD152 es ligando de CD40, el cual interactúa con CD40 como un par coestimulador. CD154 (CTLA4) interactúa con CD80 y CD86 para amortiguar o para producir regulación descendente de la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos contra CD80, CD86 y CD152 están en estudio como posibles agentes terapéuticos. CTLA4-Ig es una proteína quimérica que consiste de una parte de molécula de inmunoglobulina y una parte de CD154, sustancia que se ha valorado como fármaco terapéutico. (Adaptado con autorización de Clayberger C., Krensky A.M. Mechanisms of allograft rejection. En Neilson E.G., Couser W.G., eds. *Immunologic Renal Diseases*, 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 321-346. http://lww.com)

por tanto la activación de los linfocitos T. Es eficaz como tratamiento de artritis reumatoide en pacientes resistentes a otros fármacos.

Belatacept (LEA29Y) es un CTLA4-Ig de segunda generación con la sustitución de los aminoácidos. Tiene gran afinidad por CD80 (del doble) y por CD86 (cuatro veces más) lo que produce un incremento de 10 veces en la potencia *in vitro* en comparación con CTLA4-Ig. Estudios preclínicos en primates no humanos con trasplante renal han demostrado que no induce tolerancia pero prolonga la supervivencia del injerto. Por el riesgo de enfermedades linfoproliferativas después del trasplante, los pacientes negativos para virus de Epstein-Barr no deben recibir tratamiento con belatacept. Este fármaco se aprobó como inmunodepresor para prevenir el rechazo de órganos en individuos sometidos a trasplante renal.

Una segunda vía de coestimulación implica la interacción de CD40 en los linfocitos T activados con un ligando de CD40 (CD154) en los linfocitos B, endotelio, o células presentadoras de antígeno (figura 35-2). Entre las presuntas actividades de los dos tratamientos con anticuerpos contra CD154 se encuentra el antagonismo de la expresión de B7 inducida por activación inmunitaria. Se han utilizado en estudios clínicos en individuos sometidos a trasplante renal y enfermedades autoinmunitarias dos anticuerpos monoclonales humanizados contra CD154. Sin embargo, el desarrollo de estos anticuerpos se encuentra detenido porque se acompaña de eventos tromboembólicos. Un método alternativo a la antagonización de la vía CD154-CD40 se dirige a CD40 mediante el empleo de anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos se han utilizado en estudios clínicos en linfoma no hodgkiniano, pero también es probable que se desarrolle para autoinmunidad y trasplante.

QUIMERISMO DE CÉLULAS FORMADORAS. Un método prometedor es la inducción de quimerismo (la coexistencia de células de dos linajes genéticos en un solo individuo) mediante la reducción o eliminación de la función inmunitaria en el individuo receptor mediante radiación ionizante, fármacos como ciclofosfamida, tratamiento con anticuerpos o

combinaciones de éstos, al tiempo que se proporciona una nueva fuente de función inmunitaria mediante transferencia adoptiva (transfusión) de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas. Hasta la reconstitución de la función inmunitaria, el receptor no reconocería "como no propios" nuevos antígenos proporcionados durante el periodo crítico. Esta tolerancia es de larga duración y tiene menos probabilidad de que aparezcan complicaciones por el uso de inhibidores de la calcineurina.

ANTÍGENOS. Los antígenos específicos inducen tolerancia inmunitaria en modelos preclínicos de diabetes mellitus, artritis y esclerosis múltiple. Los estudios *in vitro* y los estudios *in vivo* preclínicos han demostrado que es factible inhibir de manera selectiva las respuestas inmunitarias contra antígenos específicos sin la toxicidad asociada de los tratamientos inmunodepresores. Esto se acompaña de la promesa de tratamientos inmunitarios específicos para trastornos inmunitarios que aparecen como consecuencia de autoinmunidad o rechazo de trasplantes.

INMUNOESTIMULACIÓN

A diferencia de los fármacos inmunodepresores que inhiben la respuesta inmunitaria en el rechazo del trasplante y en la autoinmunidad, se han desarrollado unos cuantos fármacos inmunoestimuladores que son aplicables a casos de infección, inmunodeficiencia y cáncer.

INMUNOESTIMULANTES

TALIDOMIDA. La talidomida es mejor conocida por los defectos congénitos graves y que ponen en riesgo la vida de los productos cuando se administra a mujeres embarazadas. *La talidomida nunca debe ser administrada a una mujer embarazada o que podría embarazarse mientras toma el fármaco.* Está indicada para el tratamiento de pacientes con eritema nudoso leproso (capítulo 56) y mieloma múltiple. Además, es un fármaco huérfano para infecciones por micobacterias, enfermedad de Crohn, emaciación relacionada con VIH, sarcoma de Kaposi, lupus, mielofibrosis, cáncer encefálico, lepra, enfermedad de injerto contra hospedador y aftas. Es poco claro su mecanismo de acción.

LENALIDOMIDA. Es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras y angiogénicas. El fármaco fue aprobado por la FDA para el tratamiento de anemia dependiente de transfusión. Causa neutropenia y trombocitopenia significativas y se asocia con riesgo significativo de trombosis venosa profunda; conlleva el mismo riesgo de teratogenicidad que la talidomida (debe evitarse el uso durante el embarazo).

BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG). El bacilo vivo de Calmette-Guérin es un cultivo de bacterias vivas, atenuadas del bacilo de Calmette-Guérin, de la cepa de *Mycobacterium bovis*, que induce una reacción granulomatosa en el sitio de administración. Por mecanismos poco claros, dicha preparación tiene actividad contra tumores y está indicada para el tratamiento y profilaxis del carcinoma *in situ* del cáncer vesical y para la profilaxis de los tumores primarios y recurrentes en etapa Ta, T1 o ambas de tumores papilares después de la resección transureteral. Los efectos secundarios incluyen hipersensibilidad, estado de choque, escalofríos, fiebre, malestar y enfermedad por complejos inmunitarios.

LEVAMISOL. Este fármaco se sintetizó originalmente como antiemético, pero parece "establecer" la función inmunitaria deprimida en los linfocitos B, linfocitos T, monocitos y macrófagos. Su única indicación clínica era para tratamiento auxiliar con 5-fluorouracilo después de la resección quirúrgica en pacientes con cáncer de colon en etapa C de la clasificación de Dukes. El levamisol se asocia con riesgo de agranulocitosis letal y se retiró del comercio en Estados Unidos.

CITOCINAS RECOMBINANTES

INTERFERONES. Aunque los interferones (α, β y γ) se identificaron inicialmente por su actividad antiviral, estos compuestos tienen actividades inmunomoduladoras importantes. Los interferones se unen a receptores de superficie celular específicos que inician una serie de eventos intracelulares: inducción de ciertas enzimas, inhibición de la proliferación celular e incremento de las actividades inmunitarias, lo que incluye incremento de la fagocitosis por los macrófagos y aumento de la citotoxicidad específica por linfocitos T.

IFN-α-2b recombinante se obtiene de *Escherichia coli* por expresión recombinante. Es un miembro de la familia de proteínas pequeñas naturales (15-27 KDa) producidas y secretada por células en respuesta a infecciones virales y a otros inductores. El IFN-α-2b está implicado en el tratamiento de diversos tumores (leucemia de células vellosas, melanoma maligno, linfoma folicular y sarcoma de Kaposi relacionado con sida) y de enfermedades infecciosas, hepatitis B crónica y condilomas acuminados; se administra en combinación con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis E crónica en pacientes con función hepática compensada que no han recibido tratamiento previo con IFN-α-2b o que han presentado recaídas después del tratamiento con el mismo. Los efectos secundarios más comunes incluyen síntomas seudogripales. Son menos frecuentes los efectos secundarios de tipo cardiovascular (p. ej., hipotensión, arritmias, miocardiopatía e infarto miocárdico) y en el sistema nervioso central (p. ej., depresión, confusión). Todos los interferones α se acompañan de recomendaciones con respecto al desarrollo de hipertensión pulmonar.

IFN-γ-1b es un polipéptido recombinante que activa los fagocitos e induce la generación de metabolitos de oxígeno que son tóxicos para diversos microorganismos. Está indicado para reducir la frecuencia y gravedad de infecciones graves relacionadas con enfermedades granulomatosas crónicas y el retraso en el tiempo para la progresión en osteopetrosis maligna grave. Las reacciones adversas incluyen fiebre, cefalea, exantema, fatiga, molestias GI, anorexia, pérdida de peso, mialgias y depresión.

IFN-β-1a es una glucoproteína recombinante de 166 aminoácidos mientras que IFN-β-1b es una proteína recombinante de 165 aminoácidos que tienen propiedades antivirales e inmunomoduladores. Han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente a fin de reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Es poco claro el mecanismo de acción en la esclerosis múltiple. Los efectos secundarios comunes incluyen síntomas seudogripales (p. ej., fiebre, escalofríos, mialgias) y reacciones en el sitio de inyección.

INTERLEUCINA-2. La IL-2 humana recombinante difiere de la IL-2 original en que no está glucosilada, no posee una alanina en el extremo amino terminal y se sustituyó una serina por cisteína en el aminoácido 125. Activa la inmunidad celular con linfocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y liberación de diversas citocinas (p. ej., TNF, IL-1, IFNγ). Está indicada para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma renal metastásico y melanoma.

La potencia de la preparación se indica en unidades internacionales en un análisis de proliferación de linfocitos de forma tal que 1.1 mg de IL-2 recombinante equivale a 18 millones de unidades internacionales. La administración de IL-2 se ha asociado con efectos tóxicos cardiovasculares graves por síndrome de fuga capilar, que incluyen pérdida del tono vascular y fuga de proteínas plasmáticas así como el paso de líquidos al espacio extravascular. Puede ocurrir hipotensión, disminución de la perfusión a órganos y muerte. El tratamiento con IL-2 se relaciona con incremento en el riesgo de infección diseminada por afectación de la función de los neutrófilos.

INMUNIZACIÓN

La *inmunización activa* incluye la estimulación con antígenos para desarrollar defensas inmunitarias contra futuras exposiciones. La *inmunización pasiva* incluye la administración de anticuerpos preformados a un individuo que ya ha sido expuesto o que se expondrá a un antígeno.

VACUNAS. La inmunización activa (vacunación) implica la administración de un antígeno en forma de microorganismo entero y muerto (inactivo); microorganismo vivo atenuado o de una proteína específica o de un péptido que forma parte de un microorganismo. A menudo se requieren dosis de refuerzo, en especial cuando se utilizaron microorganismos muertos como inmunógenos. En Estados Unidos, la vacunación prácticamente ha desaparecido o eliminado diversas infecciones importantes, lo que incluye la difteria, sarampión, parotiditis, tos ferina, rubéola, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo.

La mayor parte de las vacunas se han dirigido contra enfermedades infecciosas, pero una nueva generación de vacunas puede proporcionar protección completa o limitada contra cánceres específicos o enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos T se activan de manera óptima por péptidos y por ligandos coestimuladores que están presentes en las células presentadoras de antígeno (APC), por lo que un método para la vacunación consiste en la inmunización de pacientes con antígenos tumorales que son expresados por las células presentadoras de antígenos. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de vacunas de DNA en modelos en animales grandes y pequeños de enfermedades infecciosas y cáncer. En comparación con la inmunización con péptidos, la inmunización con DNA tiene la ventaja de permitir la producción de proteínas enteras, lo que permite que ocurra la selección de determinantes en el hospedador sin restricción de la inmunización a pacientes que portan alelos específicos de HLA. Sin embargo, existen preocupaciones de seguridad sobre esta técnica por la posible integración de plásmidos de DNA en el genoma del hospedador, lo que podría alterar genes importantes y por tanto ocasionar mutaciones genotípicas o efectos carcinógenos. Otro método para generar o incrementar respuestas inmunitarias contra antígenos específicos consiste en infectar las células con virus recombinantes que codifican proteínas antigénicas de interés.

INMUNOGLOBULINAS. La inmunización pasiva está indicada cuando un individuo presenta deficiencia en anticuerpos por una inmunodeficiencia congénita o adquirida, cuando un individuo con alto riesgo se ve expuesto a un agente y el tiempo es inadecuado para la inmunización activa (p. ej., sarampión, rabia, hepatitis B) o cuando la enfermedad ya está presente pero puede ser aminorada con anticuerpos pasivos (p. ej., botulismo, difteria, tétanos). Puede administrarse inmunización pasiva con diversos productos (cuadro 35-2).

Con base en estas indicaciones pueden administrarse inmunoglobulinas inespecíficas o inmunoglobulinas muy específicas. Esta protección por lo general tiene una duración de uno a tres meses. Las inmunoglobulinas se obtienen del plasma de adultos mediante procedimiento de fraccionamiento con alcohol. Contiene principalmente IgG (95%) y está indicada para trastornos por deficiencia de anticuerpos, exposición a infecciones como hepatitis A y sarampión y enfermedades inmunitarias específicas como púrpura trombocitopénica inmunitaria y síndrome de Guillain-Barré.

Cuadro 35-2

Preparaciones selectas de inmunoglobulinas.

NOMBRE GENÉRICO	SINÓNIMOS COMUNES	ORIGEN
Globulina antitimocito	ATG	Conejo
Inmunoglobulina intravenosa contra el botulismo	BIG-IV	Seres humanos
Inmunoglobulina intravenosa hiperinmune contra citomegalovirus	CMV-IGIV	Seres humanos
Inmunoglobulina contra hepatitis B	HBIG	Seres humanos
Inmunoglobulina intramuscular	Gamma globulina, IgG, IGIM	Seres humanos
Inmunoglobulina intravenosa	IVIG	Seres humanos
Inmunoglobulina subcutánea	IGSC	Seres humanos
Inmunoglobulina contra linfocitos	ALG, globulina antitimocito (de origen equino), ATG (de origen equino)	Equino
Inmunoglobulina contra la rabia	RIG	Seres humanos
Inmunoglobulina intramuscular contra Rho(D)	Rho[D] IGIM	Seres humanos
Inmunoglobulina intravenosa contra Rho(D)	Rho[D] IG	Seres humanos
Microdosis de inmunoglobulina intravenosa contra Rho(D)	Microdosis de Rho[D] IG	Seres humanos
Inmunoglobulina antitetánica	TIG	Seres humanos
Inmunoglobulina intravenosa contra vaccinia	VIVIG	Seres humanos

Por el contrario, las globulinas inmunitarias específicas ("hiperinmunitarias") difieren de otras preparaciones de inmunoglobulinas en que se seleccionan donadores porque cuentan con títulos elevados de los anticuerpos deseados. Se encuentran disponibles preparaciones específicas de inmunoglobulina para hepatitis B, rabia, tétanos, infecciones por varicela-zóster, citomegalovirus, botulismo y virus sincitial respiratorio. La inmunoglobulina Rho(D) es una globulina hiperinmunitaria específica para la profilaxis contra enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad de Rh entre la madre y el feto. Todos los productos obtenidos del plasma conllevan el riesgo teórico de transmisión de enfermedades infecciosas.

INMUNOGLOBULINA RHO(D). Las formas comerciales de inmunoglobulina Rho(D) (cuadro 35-2) consisten de IgG que contiene altos títulos de anticuerpos contra el antígeno Rh(D) en la superficie de los eritrocitos. Todos los donadores son seleccionados cuidadosamente para reducir el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas. El fraccionamiento del plasma se realiza por la precipitación con alcohol en frío seguido por el paso a través de un sistema de eliminación del virus. La inmunoglobulina Rho(D) se une a los antígenos Rho, con lo que se evita la sensibilización. Las mujeres con Rh negativo pueden sensibilizarse a un antígeno Rh "extraño" en los eritrocitos a través del feto al momento del parto, aborto, embarazo ectópico o hemorragia transplacentaria. Si una mujer presenta respuesta inmunitaria primaria, produce anticuerpos contra el antígeno Rh que pueden cruzar la placenta y lesionar a los fetos subsiguientes con destrucción de los eritrocitos. Este síndrome se conoce como enfermedad hemolítica del recién nacido y es un trastorno que pone en riesgo la vida pero que en gran medida es susceptible de prevención mediante la administración de inmunoglobulina Rho(D). Está indicada la administración de esta última siempre que se sospeche que los eritrocitos fetales han entrado en contacto con la circulación en una madre con Rh negativo, a menos que se tenga la certeza de que el feto tiene un Rh negativo. El fármaco se administra por vía intramuscular. La semivida de las inmunoglobulinas circulantes es de 21 a 29 días. Son muy poco comunes las reacciones sistémicas; se han reportado mialgias, letargo y choque anafiláctico.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG). Las indicaciones para el uso de IVIG se han ampliado más allá del tratamiento de sustitución para casos de agammaglobulinemia y otras deficiencias inmunitarias y a la fecha se incluyen diversas infecciones bacterianas y virales, así como diversos trastornos autoinmunitarios inflamatorios como púrpura trombocitopénica, enfermedad de Kawasaki y enfermedades cutáneas, neuromusculares y neurológicas inmunitarias. Se desconoce en gran medida el mecanismo de acción de IVIG en la modulación inmunitaria.

INMUNOTERAPIA PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA. La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante de la sustancia blanca del sistema nervioso central que muestra una tríada de síntomas: infiltración por células mononucleares, desmielinización y cicatrización (gliosis). No haya afección del sistema nervioso periférico. La esclerosis múltiple puede ser episódica o progresiva y ocurre con prevalencia creciente desde finales de la adolescencia hasta los 35 años de edad y más tarde disminuye su frecuencia; es tres veces más común en mujeres que en varones y ocurre principalmente en grandes lati-

tudes con climas templados. Los estudios epidemiológicos sugieren la participación de factores ambientales en la patogénesis de la esclerosis múltiple; pese a estas sugerencias, las asociaciones con agentes infecciosos no han sido concluyentes. Existe un vínculo fuerte de la participación genética: las personas con ancestros en el norte de Europa tienen mayor susceptibilidad a dicha enfermedad; estudios en mellizos y gemelos sugieren un fuerte componente genético.

La esclerosis múltiple es una enfermedad genética compleja en la cual diversas variantes alélicas ocasionan susceptibilidad a la enfermedad. HLA-DR2 se encuentra claramente asociada con el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. Existe evidencia sustancial de un componente autoinmunitario para la esclerosis múltiple: en pacientes con enfermedad hay linfocitos T activos que son reactivos a diferentes antígenos de la mielina, lo que incluye la proteína básica de mielina (MBP). Además, hay evidencia de la presencia de autoanticuerpos contra la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) y contra la proteína básica de mielina, que puede obtenerse de las placas de tejido del sistema nervioso central. Estos anticuerpos pueden actuar junto con los linfocitos T patógenos para producir algunas de las características de anatomía patológica celular en la esclerosis múltiple. El resultado neurofisiológico es la alteración de la conducción (positivas y negativas) en las fibras mielinizadas en el SNC (sustancia blanca encefálica, tronco del encéfalo, haces cerebelosos, nervios ópticos, médula espinal); algunas alteraciones parecen ser consecuencia de la exposición de los conductos de K^+ dependientes del voltaje que en condiciones normales se encuentran cubiertos por la mielina.

Las crisis de la enfermedad se clasifican con base en el tipo y gravedad y la probabilidad de grados específicos del SNC y del proceso patológico. Así, los médicos hacen referencia a esclerosis múltiple con exacerbaciones y remisiones (la forma que se observa en 85% de los pacientes jóvenes), esclerosis múltiple secundaria progresiva (deterioro neurológico progresivo seguido por periodos largos de enfermedad con remisiones y exacerbaciones) y esclerosis múltiple primaria progresiva (alrededor de 15% de los pacientes, donde ocurre deterioro con relativamente poca inflamación al inicio).

FARMACOTERAPIA PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. En el cuadro 35-3 se resumen los tratamientos inmunomoduladores actuales para la esclerosis múltiple. Los tratamientos específicos se dirigen a resolver los ataques agudos, a reducir las recurrencias y exacerbaciones y hacer más lenta la progresión de la incapacidad. Los tratamientos inespecíficos se dirigen a la conservación de la función y calidad de vida. Para los ataques agudos, a menudo se administran pulsos de glucocorticoides (por lo general 1 g/día de metilprednisolona, administrada por vía intravenosa por tres a cinco días). Para las crisis con remisiones y exacerbaciones, los tratamientos inmunomoduladores aprobados incluyen los interferones β-1 (IFN-β-1a, IFN-β-1b) y el acetato de glatiramer.

Los polímeros aleatorios que contienen aminoácidos utilizados a menudo como anclas para MHC y los residuos que hacen contacto con receptores de linfocitos T se han propuesto como "ligandos peptídicos alterados universales". El ***acetato de glatiramer*** es un polipéptido de secuencia aleatoria que consiste de cuatro aminoácidos [alanina (A), lisina (K), glutamato (E) y tirosina (Y)] con una longitud promedio de 40 a 100 aminoácidos, que se une de manera eficaz con las moléculas MHC de clase II DR, pero que no se une *in vitro* con las moléculas MHC de clase II DQ o con las moléculas MHC de clase I. En estudios clínicos se administró acetato de glatiramer por vía subcutánea a pacientes con esclerosis múltiple en remisión-exacerbación, con lo que se disminuyó la tasa de exacerbaciones en casi 30%. *In vivo*, la administración de acetato de glatiramer induce una reacción cruzada con linfocitos T CD4 que sufren desviación inmunitaria para secretar citocinas Th2 y evitar la aparición de nuevas lesiones detectables por resonancia magnética nuclear. Esto representa uno de los primeros usos exitosos de un fármaco para aminorar una enfermedad autoinmunitaria al alterar la señalización a través del complejo de receptores de linfocitos T.

Para la esclerosis múltiple con crisis de remisión-exacerbación y para la variante secundaria progresiva, la ciclofosfamida y la **mitoxantrona** se utilizan a la fecha en pacientes resistentes a otros inmunomoduladores. Estos fármacos se utilizan principalmente para la quimioterapia del cáncer y tienen toxicidad significativa (capítulo 61). La mitoxantrona por lo general se tolera hasta dosis acumuladas de 100 a 140 mg por m^2. Sin embargo, la FDA recomienda que se valore la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) antes de iniciar el tratamiento, antes de cada dosis y una vez por año después de que el paciente haya concluido el tratamiento a fin de detectar toxicidad cardiaca tardía.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina α_4 de adhesión molecular, antagoniza las interacciones con heterodímeros de integrina que contienen la integrina α_4 como la integrina $\alpha_4\beta_1$ con las moléculas de adhesión vascular-celular (VCAM, *vascular-cellular adhesión molecule*)-1, la cual parece crítica para el tráfico de linfocitos T de la periferia hacia el sistema nervioso central; en teoría, antagonizar esta interacción causaría inhibición de las exacerbaciones de la enfermedad. El uso de natalizumab se ha asociado con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y la disponibilidad se limita a programas especiales de distribución por el fabricante. Los anticuerpos monoclonales contra los receptores de IL-2 y contra CD52 se encuentran en estudios clínicos de fase III.

Cada uno de los fármacos mencionados se acompaña de efectos secundarios y contraindicaciones que pueden ser limitantes: infecciones (para glucocorticoides), hipersensibilidad y embarazo (inmunomoduladores) y el uso previo

Cuadro 35-3

Farmacoterapia de la esclerosis múltiple.

AGENTE TERAPÉUTICO	NOMBRE COMERCIAL (dosificación)	INDICACIONES	RESULTADOS	MECANISMO DE ACCIÓN
IFN-β-1a	AVONEX (30 µg, por vía intramuscular una vez por semana) REBIFF (22 o 44 µg, por vía subcutánea tres veces por semana)	Tratamiento de RRMS	Disminución de las recaídas en 33%. Disminución de lesiones nuevas en la MRI con reforzamiento T2 y reducción del volumen de las lesiones que aumentan de tamaño en el reforzamiento T2. Disminución del número y volumen de las lesiones que se hacen más evidentes después de la administración de gadolinio. Retraso de la atrofia encefálica.	Actúa sobre BBB para interferir con la adhesión de los linfocitos T al endotelio (se une con VLA-4 en los linfocitos T o inhibe la expresión de MMP en los linfocitos T). Disminuye la activación de los linfocitos T al interferir con las moléculas HLA clase II y con los coestimuladores B7/CD28 y CD40:CD40L. Desviación inmunitaria de Th2 sobre Th1 en el perfil de citocinas.
IFN-β-1b	BETASERON (0.25 mg, por vía subcutánea cada tercer día después de seis semanas de ajuste de tratamiento)	Tratamiento de RRMS	Igual que IFN-β-1a.	Igual que IFN-β-1a.
Acetato de glatiramer	COPAXONE (20 mg/día subcutánea una vez al día)	Tratamiento de RRMS, esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.	Disminuye las recaídas en 33%. Disminuye el número y volumen de las lesiones que se hacen más evidentes con la administración de gadolinio.	Induce a los linfocitos T auxiliadores de tipo 2 a que entren al sistema nervioso central; media la supresión del "efecto de observador" en los sitios de inflamación.
Mitoxantrona	NOVANTRONE (12 mg/m^2, en forma de administración en goteo intravenoso en 5 a 15 minutos cada 90 días)	Variantes de RRMS con deterioro SPMS	Disminuye las recaídas en 67%. Retrasa la progresión de EDSS, índice de ambulación y actividad de la enfermedad en la MRI.	Se intercala en el DNA (véase capítulo 61). ↓ la respuesta inmunitaria celular o humoral.

BBB, barrera hematoencefálica; EDSS, escala del estado de incapacidad ampliada, una escala para la valoración neurológica; gadolinio, compuesto utilizado como medio de contraste en la MRI para valorar el número y tamaño de lesiones encefálicas inflamatorias; IFN, interferón; IM, intramuscular; IV, intravenosa; MMP, metaloproteasa de la matriz; MS, esclerosis múltiple; RRMS, esclerosis múltiple con revisiones exacerbadas; SPMS, esclerosis múltiple secundaria progresiva; MRI, resonancia magnética.

de antraciclinas/antracenedionas, radiación mediastínicas o enfermedades cardiacas (mitoxantrona). Con todos estos fármacos, en cuanto más temprano se utilicen, más eficaces serán en la prevención de las recaídas de la enfermedad. Lo que no está claro es si ellos podrían evitar o disminuir el inicio tardío de la enfermedad progresiva secundaria que causa la incapacidad más grave.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 36

Farmacología pulmonar

En este capítulo se presenta la farmacoterapia de la enfermedad obstructiva de vías respiratorias, en particular los broncodilatadores que actúan principalmente al revertir la contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias, y de los antiinflamatorios que suprimen la respuesta inflamatoria en dichas vías. El capítulo presta atención especial a los aspectos farmacológicos de los agonistas β_2 y de los corticoesteroides en las vías pulmonares; los aspectos farmacológicos básicos se presentan en otros capítulos (12 y 42). El capítulo presente también expone lo referente a otros medicamentos utilizados para tratar neumopatías obstructivas de vías respiratorias, como mucolíticos y estimulantes respiratorios y abarca también la farmacoterapia de la tos, que es la manifestación del síntoma respiratorio más común de las vías mencionadas, así como fármacos utilizados para combatir la hipertensión de la arteria pulmonar. En otros capítulos se señalan datos de fármacos usados para tratar infecciones de pulmones, incluida la tuberculosis (capítulo 56).

MECANISMOS DEL ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por activación de las *células cebadas* (por lo común aparecen en mayor número), infiltración por *eosinófilos* y *linfocitos T cooperadores 2 (T_H2)* (figura 36-1). La activación de las células cebadas por alérgenos y estímulos físicos hace que se liberen mediadores broncoconstrictores como la histamina, el leucotrieno D_4 y la prostaglandina D_2 (PGD_2, *prostaglandin* D_2), lo que origina broncoconstricción, fuga microvascular y exudado plasmático (capítulos 32 y 33). Muchas de las manifestaciones del asma provienen de la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, y por esa razón los broncodilatadores asumen importancia para disminuirlas. No se sabe si el músculo liso de las vías mencionadas es intrínsecamente anormal en casos de asma, pero un incremento en su contractilidad puede contribuir a la hiperreactividad de las vías respiratorias, que es el signo fisiológico de la enfermedad. No se conoce en detalle el mecanismo de la inflamación crónica en el asma. En el inicio tal vez es inducido por la exposición a alérgenos, pero al parecer se torna autónomo al grado que el asma es esencialmente incurable. La inflamación puede ser "organizada" por células dendríticas que regulan a las células T_H2, que inducen la inflamación por eosinófilos y la formación de IgE por los linfocitos B. El epitelio de las vías respiratorias interviene importantemente, por medio de la liberación de innumerables mediadores de inflamación y por la liberación de factores de crecimiento, en un intento de reparar el daño causado por la inflamación.

La inflamación crónica puede originar cambios estructurales en las vías respiratorias, que incluyen un incremento, en dichas vías, en el número y el tamaño de las células de músculo liso, de los vasos sanguíneos y de las células que secretan moco. Una característica histológica del asma es el depósito de colágena (fibrosis) por debajo de la membrana basal del epitelio de las vías respiratorias (figura 36-1).

MECANISMOS DE COPD

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD; *chronic obstructive pulmonary disease*) comprende la inflamación de las vías respiratorias con características que difieren de las del asma. En la enfermedad obstructiva predominan *neutrófilos*, *macrófagos* y *linfocitos T citotóxicos* (células Tc1). La inflamación afecta predominantemente *las vías finas* y como resultado hay un angostamiento progresivo de ellas y fibrosis (bronquiolitis obstructiva crónica), con destrucción del parénquima pulmonar que al final incluye las paredes alveolares (enfisema) (figura 36-2). Los cambios patológicos mencionados originan obstrucción de las vías respiratorias en la espiración, y el aire queda atrapado, y se produce hiperinflación, particularmente durante el ejercicio. El cuadro anterior explica la falta de aire con el ejercicio y la limitación en esta actividad que constituyen manifestaciones características de la COPD.

Los broncodilatadores reducen el atrapamiento del aire al dilatar las vías respiratorias periféricas y son el elemento básico del tratamiento de la COPD. A diferencia de lo observado en el asma, la obstrucción del flujo de aire en la

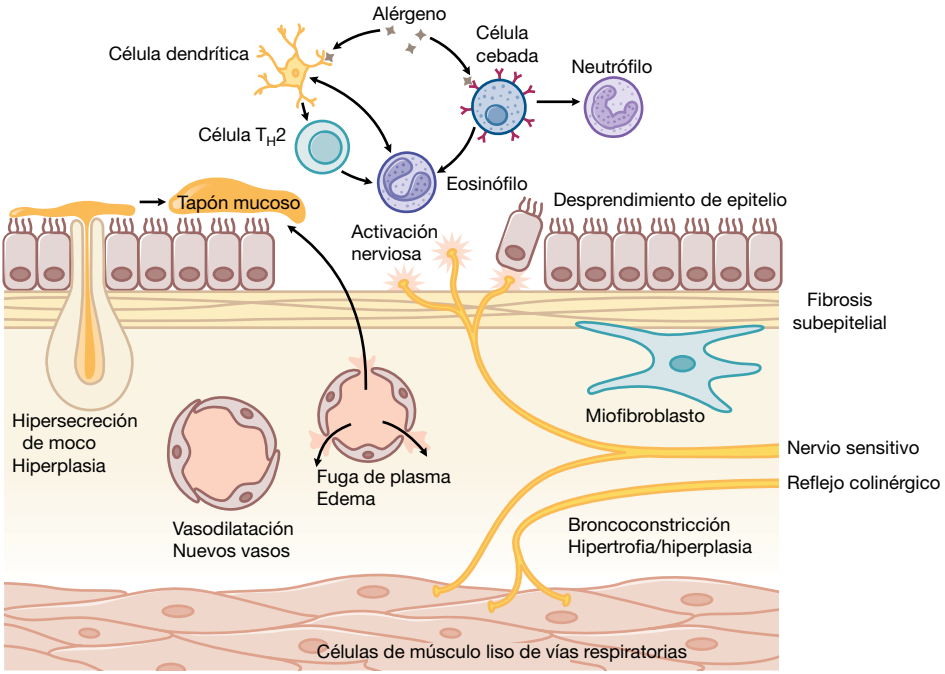


Figura 36-1 *Mecanismos celulares del asma.* En las vías respiratorias innumerables células de inflamación son reclutadas y activadas y en ellas liberan múltiples mediadores inflamatorios, que también pueden provenir de células estructurales. Dichos mediadores originan broncoconstricción, exudado plasmático y edema, vasodilatación, hipersecreción de moco y activación de nervios sensitivos. La inflamación crónica ocasiona cambios estructurales que incluyen fibrosis subepitelial (engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, angiogénesis e hiperplasia de células caliciformes secretoras de moco).

COPD tiende a ser progresiva. La inflamación en las zonas periféricas del pulmón en individuos con COPD es mediada por un perfil peculiar de mediadores de inflamación y citocinas. A diferencia de lo que ocurre en el asma, la inflamación en el caso de la COPD es resistente en gran medida a los corticoesteroides y actualmente no se cuenta con tratamientos antiinflamatorios eficaces. Muchos sujetos con COPD tienen manifestaciones sistémicas (consunción de músculos estriados, adelgazamiento, depresión, osteoporosis, anemia) y cuadros coexistentes (cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia congestiva cardiaca y diabetes). No se sabe si los elementos anteriores provienen del derrame de mediadores de inflamación desde el pulmón, o se deben a mecanismos causales comunes (como el tabaquismo), pero pudiera ser importante considerar los componentes sistémicos en el tratamiento general de la COPD.

VÍAS DE ADMINISTRACION DE FÁRMACOS A LOS PULMONES

INHALACIÓN

La inhalación (figura 36-3) es el procedimiento preferido para la administración de muchos fármacos con efecto directo en las vías respiratorias, en particular las del asma y las de la COPD. La principal ventaja de este procedimiento es la llegada del fármaco en las vías mencionadas en dosis que son eficaces, con un riesgo mucho menor de efectos secundarios a nivel sistémico. Todo lo anterior asume importancia particular con el uso de los corticoesteroides inhalados (ICS; *inhaled corticosteroids*) lo que en gran medida evita los efectos secundarios sistémicos. Además, los broncodilatadores inhalados comienzan su acción con mayor rapidez que los ingeridos.

TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS. El tamaño de las partículas para inhalar asume importancia decisiva para seleccionar el sitio en que se depositarán en las vías respiratorias. El tamaño óptimo para que las partículas se depositen en las vías mencionadas cumple con una mediana de diámetro aerodinámico de masa (MMAD; *mass median aerodynamic diameter*), de 2 a 5 μm. Las partículas de mayor tamaño se depositan en la zona alta de las vías respiratorias, en tanto que las de menor tamaño permanecen suspendidas y se expulsan en la espiración. Hay un interés cada vez mayor porque los medicamentos lleguen hasta las vías respiratorias finas, particularmente en la COPD y el asma severo; ello

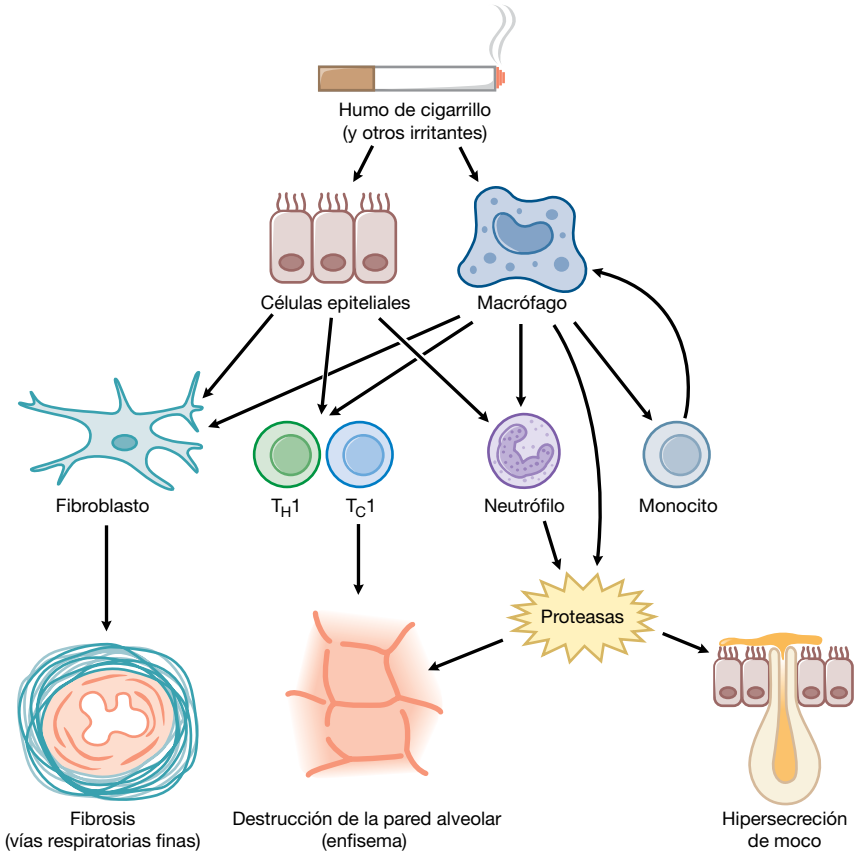


Figura 36-2 *Mecanismos celulares en la COPD.* El humo de cigarrillo y otros irritantes activan las células epiteliales y los macrófagos en el pulmón, para liberar mediadores que atraen células de inflamación circulantes, que incluyen monocitos (que se diferencian hasta llegar a macrófagos en el interior de los pulmones), neutrófilos y linfocitos T (células T_H1 y T_C1). Los factores fibrógenos liberados por células epiteliales y macrófagos ocasionan fibrosis de vías respiratorias finas. La liberación de proteasas termina por destruir la pared alveolar (enfisema) y ocasionar hipersecreción de moco (bronquitis crónica).

entrañaría la administración de partículas medicamentosas con MMDA de 1 µm, aproximadamente, lo cual es posible con el empleo de fármacos en cuya fórmula se incluya un propulsor hidrofluoroalcano (HFA; *hydrofluoroalkane*).

FARMACOCINÉTICA. Del total de fármaco administrado, solamente 10 a 20% penetra en la zona baja de las vías respiratorias con un inhalador convencional con dosificador presurizado. Los medicamentos se absorben del interior de dichas vías y ejercen efectos directos en células blanco de las vías respiratorias. Los fármacos también pueden ser absorbidos en la circulación bronquial y distribuidos en zonas periféricas de las vías mencionadas. Los productos con mayores pesos moleculares tienden a ser retenidos en grado mayor en las vías respiratorias. A pesar de ello, algunos medicamentos tienen una mayor eficacia terapéutica si se administran por inhalación. La distribución pulmonar más extensa de un fármaco, que tiene MMAD menor, incrementa el depósito en alvéolos y por ello es probable que aumente la absorción en los pulmones, y de ahí a la circulación general, y con ello aparecerán más efectos secundarios sistémicos.

DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN

Inhaladores con dosificador presurizado (pMDI; pressurized Metered-Dosis Inhalers). Los fármacos son expulsados de un recipiente con el auxilio de un propulsor, que en épocas pasadas era un clorofluorocarbono (Freón), que ha sido reemplazado por el *HFA* (*hidrofluoroalcano*) "que no daña la capa de ozono". Los dispositivos son cómodos, portátiles y normalmente contienen entre 100 y 400 dosis del fármaco.

Cámaras de inhalación. Las cámaras de inhalación de grandes volúmenes entre el pMDI y el paciente aminoran la velocidad de las partículas que entran en la zona alta de las vías respiratorias y el tamaño de las partículas al per-

mitir que se evapore el líquido propulsor. Ello disminuye la cantidad del fármaco que llega a la orofaringe y es deglutido, y aumenta la proporción del fármaco inhalado en la zona baja de dichas vías. El uso de las cámaras de inhalación es útil para disminuir el depósito de corticoesteroides inhalados (ICS) en la orofaringe, y como consecuencia, la disminución en el número de efectos secundarios locales y sistémicos de esos fármacos. Las cámaras de inhalación también son útiles para proporcionar fármacos inhalados en niños de corta edad que no pueden utilizar pMDI.

Inhaladores de polvo. Los fármacos también pueden ser administrados en forma de polvo por medio de dispositivos que lo dispersen como polvo fino gracias a la turbulencia de aire al ser inhalado. Para los niños < 7 años de edad es difícil utilizar un inhalador con estas funciones (DPI; *dry powder inhaler*). También se han desarrollado DPI para introducir péptidos y proteínas a nivel sistémico, como la insulina.

Nebulizadores. Se cuenta con dos tipos de nebulizadores. Los que actúan por *chorro* son impulsados por una corriente de gas (aire u oxígeno), en tanto que los impulsados por *ultrasonido* utilizan un cristal piezoeléctrico de vibraciones rápidas, y por ello no necesitan una fuente de gas comprimido como elemento propulsor. El fármaco nebulizado es inspirado durante una fase de respiración habitual y es posible administrar dosis mayores de medicamento en comparación con lo que se logra con pMDI. Los nebulizadores son útiles para tratar exacerbaciones agudas de asma y de COPD, para hacer llegar fármacos inhalados a infantes y niños de corta edad, y para administrar medicamentos como antibióticos, cuando es necesario aplicar dosis relativamente grandes.

VÍA ORAL

Los fármacos necesarios para tratar neumopatías también se pueden administrar por vía oral. La dosis oral necesaria para tener el mismo efecto es mucho mayor que la inhalada (la proporción típica es cerca de 20:1), y por ello son más frecuentes los efectos secundarios a nivel general (sistémicos). *Cuando hay que escoger entre la vía inhalada y la oral de un fármaco* (*como un agonista* β_2 *o un corticoesteroide*), *siempre es preferible la primera, y la vía oral se reservará para los casos de pacientes que no pueden utilizar inhaladores* (*niños de corta edad, sujetos con problemas físicos, como artritis grave de las manos*). La teofilina es ineficaz por inhalación y habrá que administrarla por vía sistémica. En el caso de neumopatías de parénquima (como las intersticiales), los corticoesteroides se administran por vía oral.

VÍA PARENTERAL

La vía intravenosa debe reservarse para administrar fármacos en pacientes en muy grave estado que no puedan absorberlos del tubo digestivo. Los efectos secundarios por lo común son frecuentes porque se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas.

BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores relajan el músculo liso de las vías respiratorias que muestra constricción (*in vitro*), y causan reversión inmediata de la obstrucción de vías respiratorias en el asma (*in vivo*). También impiden la broncoconstricción (y así brindan broncoprotección). Actualmente se utilizan en clínica tres clases principales de broncodilatadores:

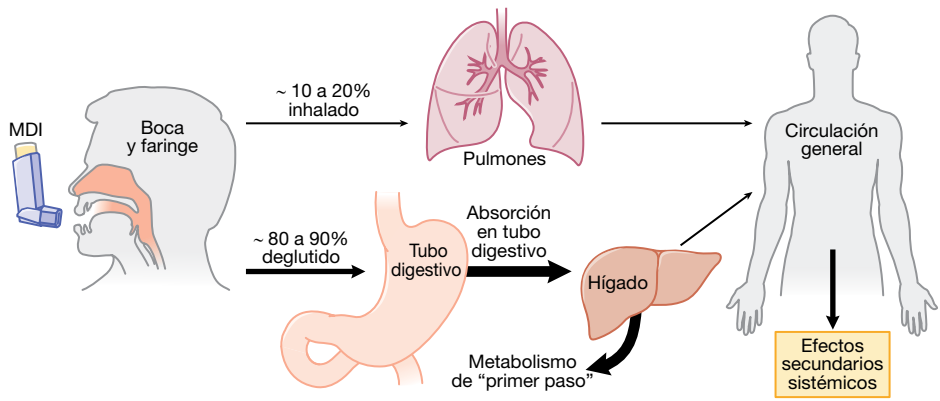


Figura 36-3 *Depósito de fármacos inhalados* (*p. ej., corticoesteroides, agonistas* β_2). El tratamiento por inhalación deposita fármacos de manera directa, pero no exclusiva, a los pulmones. La distribución entre los pulmones y la orofaringe depende predominantemente del tamaño de las partículas y de la eficiencia del método de administración. Casi todo el material terminará por ser deglutido y absorbido y llegará a la circulación general después del efecto del primer paso en el hígado. Parte del medicamento terminará por ser absorbido en la circulación general desde los pulmones. El empleo de una cámara de inhalación con gran volumen reducirá la cantidad de fármaco depositado en la orofaringe y con ello disminuirá la fracción deglutida y absorbida por el tubo digestivo, lo que limitará los efectos a nivel general. MDI, inhalador con dosificador.

- *Agonistas adrenérgicos β_2 (simpáticomiméticos).*
- *Teofilina (una metilxantina).*
- *Fármacos anticolinérgicos (antagonistas del receptor muscarínico).*

Fármacos como el cromolín sódico, que impide la broncoconstricción, no tienen una acción broncodilatadora directa y son ineficaces una vez que se produjo la broncoconstricción. Los antileucotrienos (antagonistas del receptor del leucotrieno e inhibidores de la 5′-lipoxigenasa) poseen un pequeño efecto broncodilatador en algunos asmáticos y al parecer evitan la broncoconstricción. Los corticoesteroides, a pesar de que mejoran gradualmente la función de vías respiratorias, no ejercen efecto directo en la contracción del músculo liso en dichas vías y no se consideran broncodilatadores.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS β_2

Los agonistas β_2 inhalados constituyen los fármacos broncodilatadores más indicados en el asma, porque son los productos más eficaces con tal acción y muestran mínimos efectos secundarios si se utilizan con arreglo a las normas. La farmacología básica de estos agentes (albuterol, terbutalina, salmeterol, formoterol, indacaterol y compuestos similares) se presenta en los capítulos 8 y 12.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estimulación agonística de los receptores β_2 en el músculo liso de vías respiratorias activa la vía de G_s-adenilato ciclasa-cAMP-PKA y los fenómenos siguientes de fosforilación que conducen a la relajación del músculo liso de los bronquios (figura 36-4), lo cual revierte de manera eficaz los fenómenos estimulados por Ca^{2+} que desencadenan la contracción.

Los agonistas de β_2 pueden ocasionar *in vivo* broncodilatación, no sólo por una acción directa en el músculo liso de las vías respiratorias, sino también de manera *indirecta* al inhibir la liberación de mediadores broncoconstrictores de células inflamatorias y de neurotransmisores broncoconstrictores de nervios, distribuidos en las vías mencionadas. Estos mecanismos incluyen:

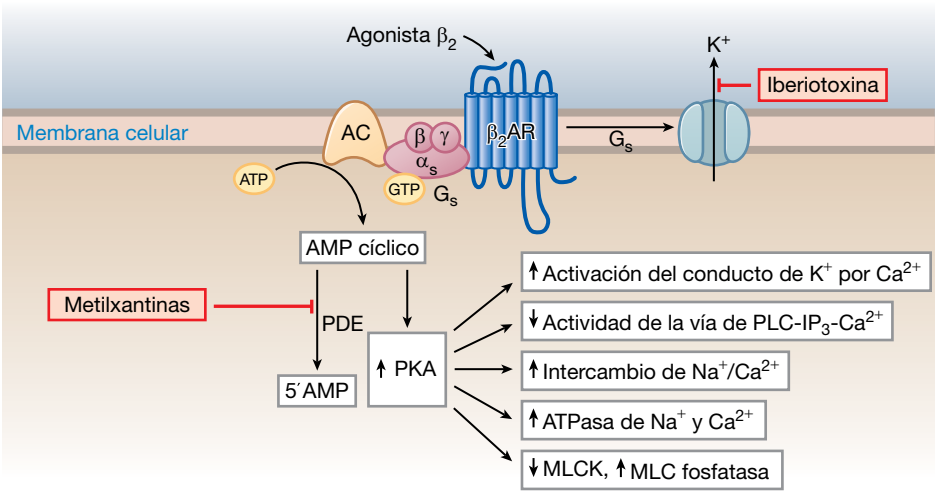


Figura 36-4 *Acciones moleculares de los agonistas β_2 que inducen relajación de las células de músculo liso en las vías respiratorias.* El incremento en $[Ca^{2+}]_i$ desencadena la contracción al activar la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), y con ello aumentará el nivel de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina y se acrecentará la interacción contráctil de actina y miosina. La estimulación de los receptores β_2 activará la vía de cAMP-PKA y revertirá el fenómeno contráctil al disminuir la concentración de $[Ca^{2+}]_i$, y reduciendo la activación de la MLCK, promoviendo la desfosforilación de las cadenas ligeras. La PKA fosforila diversos sustratos particulares, lo que resulta en: abertura de los conductos de Ca^{2+} activados por K^+ (K_{Ca}) [lo que facilita la hiperpolarización]; disminuye la hidrólisis del fosfoinosítido (PI); intensifica el intercambio de Na^+/Ca^{2+}; incrementa la actividad de ATPasa de Na^+, Ca^{2+}; disminuye la actividad de la MLCK, y aumenta la actividad de fosfatasa de la MLC. Los receptores β_2 también pueden acoplarse a K_{Ca} por medio de la G_s. PDE, fosfodiesterasa de nucleótido cíclico.

- Impedir la liberación de mediadores, de células cebadas aisladas, del pulmón humano (por medio de receptores β_2).
- Evitar la fuga microvascular y con ello la génesis del edema de la mucosa bronquial después de la exposición a mediadores, como la histamina y el leucotrieno D_4.
- Incrementar la *secreción de moco* de glándulas submucosas y el *transporte iónico* a través del epitelio de vías respiratorias (puede intensificar la eliminación por el mecanismo mucociliar, revirtiendo la eliminación deficiente que priva en el asma).
- Reducción en la *neurotransmisión* de los nervios colinérgicos de las vías respiratorias, por un efecto a nivel de los receptores β_2 presinápticos, para inhibir la liberación de acetilcolina (ACh).

Los agonistas β_2 al parecer no tienen un efecto inhibidor significativo en la inflamación *crónica* de las vías respiratorias de asmáticos, que es suprimida por los corticoesteroides; lo anterior pudiera vincularse con el hecho de que los efectos de los agonistas β_2 en los macrófagos, eosinófilos y linfocitos son rápidamente desensibilizados.

USO CLÍNICO

AGONISTAS β_2 DE ACCIÓN CORTA. Los agonistas β_2 de acción corta inhalados son los broncodilatadores más usados y eficaces para tratar el asma debido a su antagonismo funcional de la broncoconstricción. Estos fármacos también son eficaces para proteger de diversos desafíos como el ejercicio, el aire frío y los alérgenos. La inhalación es preferible a la administración oral, porque puede ser más eficaz y disminuye los efectos secundarios a nivel sistémico. *Los agonistas β_2 inhalados y de acción corta como el albuterol, deben utilizarse "según sea necesario" con arreglo a los síntomas y no por un esquema regular en el tratamiento del asma poco intensa; un incremento en su uso denota la necesidad de más medidas antiinflamatorias.*

Los preparados de liberación lenta (como el albuterol y el bambuterol) pueden estar indicados en el asma nocturna; no obstante, con ellos aumenta el riesgo de efectos secundarios. Todos los agonistas β_2 de acción corta disponibles se usan para inhalación o ingestión; la duración de su acción es similar (3 a 4 h; es menor en el asma intenso) y muestran efectos secundarios semejantes. Los medicamentos de uso clínico comprenden *albuterol* (*salbutamol*), *levalbuterol*, *metaproterenol*, *terbutalina* (en Estados Unidos), *fenoterol*, *tulobuterol*, *rimiterol* y *pirbuterol* (en otros países).

AGONISTAS $_2$ DE ACCIÓN LARGA, INHALADOS. Los agonistas β_2 de larga acción inhalados (LABA; *long-acting inhaled β_2 agonists*), como son el *salmeterol*, el *formoterol* y el *arformoterol*, tienen una acción broncodilatadora > 12 h y protegen de broncoconstricción en un lapso similar. Mejoran el control del asma (si se usan dos veces al día), en comparación con el tratamiento ordinario a base de agonistas β_2 de acción corta (cuatro a seis veces al día). El *indacaterol* es un "ultra-LABA" que se administra una vez al día, aprobado para tratar la COPD, pero no el asma; la duración de su acción rebasa las del salmeterol y el formoterol.

En la COPD, los LABA son broncodilatadores eficaces que pueden utilizarse solos o en combinación con anticolinérgicos o con ICS. Los LABA mejoran los síntomas y la tolerancia al ejercicio al reducir el atrapamiento de aire y las exacerbaciones. En asmáticos los LABA nunca se utilizarán solos, porque no tratan la inflamación crónica fundamental; más bien habrá que utilizarlos en combinación con ICS (de preferencia en un inhalador que use combinaciones de dosis fijas). Los LABA constituyen un tratamiento "complementario" eficaz con ICS y son más eficaces que incrementar las dosis de ICS cuando no se controla el asma con dosis pequeñas. Se ha demostrado la tolerancia al efecto broncodilatador y a los efectos broncoprotectores del formoterol y del salmeterol, pero tiene dudosa importancia clínica. En el tratamiento de individuos con asma grave no se han detectado diferencias clínicas significativas entre el salmeterol y el formoterol.

INHALADORES CON COMBINACIONES. Los inhaladores con combinaciones que contengan un LABA y un corticoesteroide (como fluticasona/salmeterol [Advair], budesónido/formoterol [Symbicort]) actualmente se usan ampliamente para tratar el asma y la COPD. La combinación de LABA y un corticoesteroide genera acciones sinérgicas complementarias. El inhalador por combinación es más cómodo para los pacientes, simplifica el tratamiento y mejora el cumplimiento de órdenes médicas. Los inhaladores de este tipo también son más eficaces en individuos con COPD, que si se usaran LABA e ICS solos.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios dependen de la dosis y provienen de la estimulación de receptores β extrapulmonares (cuadro 36-1 y capítulo 12). Los efectos de ese tipo no son frecuentes con el tratamiento por inhalación, pero son muy comunes por la administración oral e intravenosa, por lo regular sólo después del uso de grandes dosis sistémicas. Los agonistas β_2 de acción corta inhalados deben utilizarse únicamente "según se requiera" para control sintomático y junto con ICS, si se necesitan más de tres veces a la semana. Los LABA deben utilizarse únicamente cuando también se usan ICS. Todos los productos LABA aprobados en Estados Unidos tienen indicaciones y precauciones para evitar casos de abuso. Hay menos preocupaciones en cuanto a inocuidad con LABA en casos de COPD.

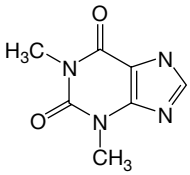
Cuadro 36-1

Efectos secundarios de los agonistas β_2.

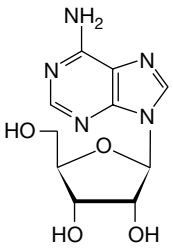
- Temblor muscular (efecto directo en los receptores β_2 de músculo estriado).
- Taquicardia (efecto directo en los receptores β_2 auriculares; efecto reflejo por la vasodilatación β_2).
- Hipocaliemia (efecto β_2 directo en la captación de K^+ por el músculo esquelético.
- Inquietud.
- Hipoxemia (↑ desigualdad entre ventilación/riego por inversión de la vasoconstricción pulmonar hipóxica).
- Efectos metabólicos (↑ ácidos grasos libres, glucosa, lactato, piruvato, insulina).

METILXANTINAS

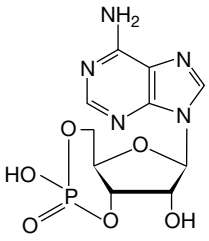
La teofilina, una metilxantina, aún se utiliza ampliamente en países en desarrollo, por su bajo costo. Sin embargo, la frecuencia de efectos secundarios y la eficacia relativamente pequeña de este fármaco han hecho que se reduzca su uso, porque los agonistas β_2 inhalados son mucho más eficaces como broncodilatadores y los ICS generan un efecto antiinflamatorio mayor. En pacientes con asma intensa y COPD, la teofilina sigue siendo un fármaco muy útil.



TEOFILINA



ADENOSINA



cAMP

MECANISMO DE ACCIÓN. No hay certeza de los mecanismos de acción de la teofilina. Dicho fármaco, además de su actividad broncodilatadora, tiene innumerables efectos no broncodilatadores que pudieran ser importantes en cuanto a su utilidad en el asma y en la COPD (figura 36-5). Se han propuesto varios mecanismos moleculares de su acción:

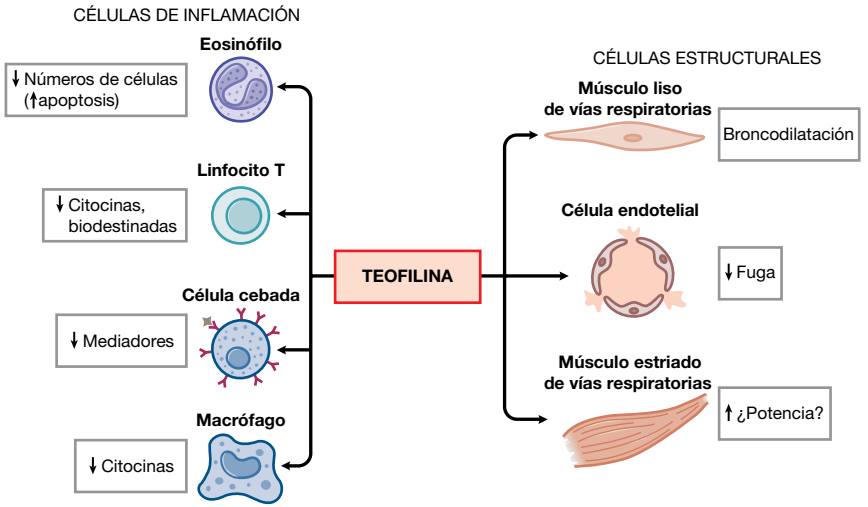


Figura 36-5 *La teofilina afecta múltiples tipos de células en las vías respiratorias.*

- *Inhibición de las fosfodiesterasas* (*PDE; phosphodiesterases*) *de nucleótido cíclico.* La teofilina es un inhibidor no selectivo de las PDE. Dicha inhibición y el incremento concomitante del nivel de cAMP y cGMP celulares, posiblemente produzcan la acción broncodilatadora de este fármaco (figura 36-4). Las isoenzimas de PDE identificadas en la relajación de músculos lisos comprenden a las PDE3, PDE4 y PDE5.
- *Antagonismo del receptor de adenosina.* En concentraciones terapéuticas la teofilina antagoniza los receptores de adenosina. La adenosina ocasiona broncoconstricción en las vías respiratorias de asmáticos al liberar histamina y leucotrienos. El antagonismo de los receptores A_1 pudiera originar graves efectos secundarios que incluyen arritmias cardiacas y convulsiones.
- *Liberación de interleucina-10 (IL-10).* La IL-10 posee una gran variedad de efectos antiinflamatorios y hay datos de que en el asma disminuye su secreción. La teofilina aumenta la liberación de IL-10, efecto que pudiera ser mediado por la inhibición de las actividades de las PDE.
- *Efectos en la transcripción de genes.* La teofilina impide el desplazamiento (traslocación) del factor NF-κB de transcripción proinflamatorio al interior del núcleo, y esto puede disminuir la expresión de los genes de inflamación en el asma y la COPD. Sin embargo, dichos efectos se manifiestan a concentraciones elevadas de teofilina y pudieran ser mediados por la inhibición de las PDE.
- *Efectos en la apoptosis.* La prolongación de la supervivencia de los granulocitos causada por la disminución de la apoptosis, puede ser un factor importante para perpetuar la inflamación crónica en el asma (eosinófilos) y en la COPD (neutrófilos). La teofilina induce la apoptosis en eosinófilos y en neutrófilos *in vitro*, efecto que puede ser mediado por el antagonismo de los receptores de adenosina A_{2A}. La teofilina también induce la apoptosis en linfocitos T, por inhibición de las PDE.
- *Activación de la histona desacetilasa.* El reclutamiento de la histona desacetilasa-2 (HDAC2; *histone deacetylase-2*) por los receptores de glucocorticoides, anula la acción de genes de inflamación. Las concentraciones terapéuticas de la teofilina activan a la HDAC y con ello intensifica los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides. Dicho mecanismo al parecer es mediado por inhibición de la P-I3-cinasa-δ activada por el estrés oxidativo.

EFECTOS NO BRONCODILATADORES. Hay un cúmulo cada vez mayor de pruebas de que la teofilina posee efectos antiinflamatorios en el asma. Por ejemplo, la administración prolongada de dicho fármaco por vía oral inhibe la respuesta tardía a alérgenos inhalados, y disminuye la infiltración de eosinófilos y linfocitos $CD4^+$ al interior de las vías respiratorias después de un estímulo alergénico. En personas con COPD, la teofilina reduce el número total y la proporción de neutrófilos en el esputo inducido, la concentración de IL-8 y las respuestas quimiotácticas de neutrófilos. La interrupción del uso de teofilina en pacientes con COPD empeora la enfermedad. La teofilina *in vitro* puede intensificar la reactividad a los corticoesteroides y revertir la resistencia a ellos en células de personas con COPD.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. La teofilina posee efectos antiasmáticos además de broncodilatadores, con dosis menores de 10 mg/L, de tal forma que en la actualidad se acepta que sus límites terapéuticos son de 5-15 mg/L. La dosis de dicho fármaco necesaria para alcanzar tales concentraciones terapéuticas varía de un sujeto a otro, en gran parte por diferencias en la eliminación del medicamento. Además, puede haber diferencias en la respuesta broncodilatadora al fármaco; aún más, en casos de broncoconstricción aguda pueden necesitarse concentraciones mayores para obtener la broncodilatación. La teofilina se absorbe de manera rápida y completa, pero en su eliminación hay grandes variaciones de una persona a otra, por diferencias en el metabolismo en el hígado. La teofilina es metabolizada en el hígado principalmente por la enzima CYP1A2; innumerables factores influyen en el metabolismo y la eliminación del fármaco (cuadro 36-2). Ante las variaciones en la eliminación, se necesita individualizar la dosis de teofilina para cada enfermo y hay que medir las concentraciones plasmáticas 4 h después de la última dosis en casos de usar preparados de liberación lenta, una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio dinámico.

PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. En el tratamiento del asma intensa y aguda se usa aminofilina *intravenosa* (la sal etilendiamínica de la teofilina con mayor solubilidad a pH neutro), a una dosis recomendada de 6 mg/kg en un lapso de 20 a 30 min, seguida de una dosis de sostén de 0.5 mg/kg/h. Si el paciente recibía desde antes teofilina o es menor su eliminación, habría que dividir las dosis por mitad y cuantificar con mayor frecuencia el nivel plasmático del fármaco. Los comprimidos *ingeribles* de teofilina de liberación inmediata o el elixir, que muestran absorción rápida, generan amplias fluctuaciones en los niveles plasmáticos y no son recomendables. Con los preparados de liberación sostenida se obtienen concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico en un lapso de 12 a 24 h. La aminofilina y la teofilina de liberación lenta tienen igual eficacia. En el caso del tratamiento continuo se necesita administrar el fármaco dos veces al día (cerca de 8 mg/kg dos veces al día).

USO CLÍNICO. En personas con asma aguda la aminofilina intravenosa ha sido menos eficaz que los agonistas de β_2 nebulizados y por ello habrá que reservarla para pacientes que no mejoran con los agonistas β o que no los toleran. El mejor control de los síntomas y la mejoría de la función pulmonar se logran al añadir teofilina en dosis pequeñas, a dosis grandes o pequeñas de ICS en pacientes que no han logrado ser controlados adecuadamente, en vez de duplicar la dosis del corticoesteroide inhalado. Aunque la teofilina es menos eficaz que el agonista de β_2 y los corticoesteroides, un corto número de asmáticos al parecer obtiene beneficio inesperado; incluso pacientes que reciben corticoesteroides ingeribles pueden mostrar deterioro de la función pulmonar cuando se interrumpe el uso de teofilina. Aunque los LABA son más eficaces como tratamiento "adicional", la teofilina es muchísimo más barata cuando los costos de la farmacoterapia son limitantes.

Cuadro 36-2

Factores que afectan la eliminación de teofilina.

Aumento en la eliminación

- Inducción enzimática (principalmente de la enzima CYP1A2 por fármacos administrados simultáneamente) como rifampicina, barbitúricos, etanol).
- Tabaquismo (tabaco, marihuana) por medio de inducción de la enzima CYP1A2.
- Dieta con abundantes proteínas y pocos carbohidratos.
- Carne preparada "a la barbacoa" (asada y aderezada con un condimento dulce/picante).
- Estar en la etapa de la niñez.

Disminución de la eliminación

- Inhibición de los CYP (por cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol, fluvoxamina, zileuton, zafirlukast).
- Insuficiencia congestiva cardiaca.
- Hepatopatías.
- Neumonías.
- Infección viral y vacunas de virus.
- Dieta con abundantes carbohidratos.
- Senectud.

La teofilina aún se utiliza como broncodilatadora en la COPD, pero se ha preferido a los anticolinérgicos y agonistas de β_2 inhalados. La teofilina se acostumbra agregar a dichos broncodilatadores inhalados en el caso de pacientes más graves y se ha demostrado que brinda mejoría clínica adicional cuando se agrega a un agonista de β_2 de larga acción.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios de la teofilina por lo común dependen de su concentración plasmática y tienden a aparecer con $C_p > 15$ mg/L. Las reacciones más comunes son cefalea, náuseas y vómitos, molestias abdominales e inquietud (cuadro 36-3). También puede aumentar la secreción de ácido y la diuresis. La teofilina algunas veces ocasiona perturbaciones conductuales y dificultades de aprendizaje en escolares. En concentraciones elevadas pueden aparecer arritmias cardiacas y convulsiones. El uso de dosis pequeñas de teofilina hasta alcanzar concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L, evita en gran medida los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas.

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

MECANISMO DE ACCIÓN

Los agentes de esta categoría, por ser antagonistas competitivos de la ACh endógena en los receptores muscarínicos, inhiben el efecto constrictor directo en el músculo liso de bronquios, mediado por la vía M_3-G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} (capítulos 3 y 9). Su eficacia proviene del papel del sistema nervioso parasimpático

Cuadro 36-3

Efectos secundarios de la teofilina y mecanismos propuestos.

EFECTO SECUNDARIO	MECANISMO PROPUESTO
Náuseas y vómito	Inhibición de la PDE4
Cefaleas	Inhibición de la PDE4
Molestias gástricas	Inhibición de la PDE4
Diuresis	Antagonismo del receptor A_1 de adenosina
Perturbaciones conductuales (?)	?
Arritmias cardiacas	Inhibición de la PDE3, antagonismo del receptor A_1
Crisis epiléptica	Antagonismo del receptor A_1 de adenosina

en regular el tono broncomotor. Los efectos de la ACh en el aparato respiratorio incluyen no sólo broncoconstricción, sino una mayor secreción traqueobronquial y la estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Sin embargo, los innumerables mediadores de inflamación que participan en la patogenia del asma y de la COPD pueden inducir también la reactividad de componentes muscarínicos como $G\alpha_q$ y rho, y contribuir a la hiperreactividad de la vía respiratoria. Por lo expresado, los objetivos por modificar en el asma y en la COPD pudieran ser la contractilidad del músculo bronquial liso y el antagonismo de la reactividad muscarínica.

USO CLÍNICO. En asmáticos, los anticolinérgicos son menos eficaces como broncodilatadores que los agonistas β_2 y brindan una protección menos eficiente contra los factores de estimulación bronquial. Los anticolinérgicos se utilizan como broncodilatadores adicionales en asmáticos cuyo cuadro no es controlado con los LABA. En el tratamiento del asma agudo y crónico los anticolinérgicos pueden tener un efecto aditivo junto con los agonistas β_2 y hay que pensar en tal combinación cuando el control de la enfermedad no es adecuado con agonistas β_2 nebulizados. En la COPD, los anticolinérgicos pueden tener la misma eficacia o incluso mayor que los agonistas β_2. Su efecto relativamente mayor en la COPD que en el asma se puede explicar por una acción inhibidora del tono vagal (figura 36-6).

SELECCIÓN DE FÁRMACOS. El *bromuro de ipratropio* se distribuye en la forma de pMDI de un preparado nebulizado. El comienzo de la broncodilatación es relativamente lento y por lo común alcanza su máximo 30 a 60 min después de la inhalación, pero puede persistir durante 6 a 8 h. Por lo común se administra por medio de MDI tres o cuatro veces al día sobre un programa regular y no de manera intermitente para alivio sintomático, porque su acción comienza lentamente. El *bromuro de oxitropio* (no se distribuye en Estados Unidos) es un broncodilatador anticolinérgico cuaternario similar al bromuro de ipratropio. Se le puede obtener en productos con dosis mayores para inhalación y en consecuencia puede tener un efecto más duradero.

Los *inhaladores con combinaciones* de un anticolinérgico y un agonista β_2 como ipratropio/albuterol han tenido gran aceptación, en particular en sujetos con COPD. Los efectos aditivos de los dos fármacos pueden representar una ventaja en comparación con el incremento de la dosis del agonista β_2 en individuos que muestran efectos secundarios.

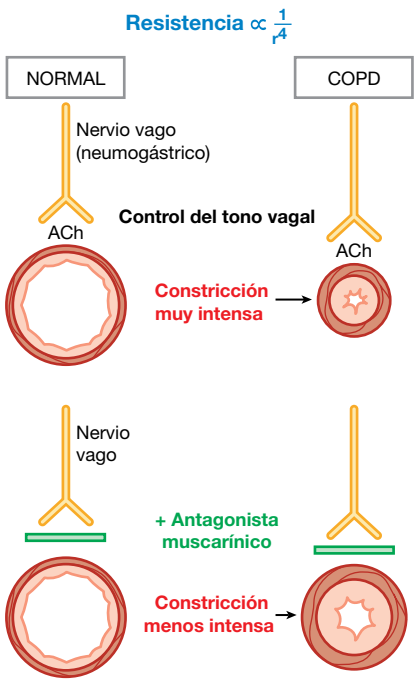


Figura 36-6 *Los anticolinérgicos inhiben el tono de las vías respiratorias mediado por mecanismos vagales produciendo broncodilatación.* El efecto mencionado es pequeño en vías respiratorias normales, pero es más intenso en las de pacientes de neumopatía obstructiva crónica (COPD), que muestran angostamiento estructural y una mayor resistencia al flujo de aire, porque la resistencia de las vías respiratorias guarda relación inversa con la cuarta potencia de su radio (r). Acetilcolina, ACh.

El *bromuro de tiotropio* es un anticolinérgico de larga acción adecuado para utilizarlo en una dosis diaria como DPI, o con un dispositivo mininebulizador suave (no disponible en Estados Unidos). El tiotropio se une a todos los subtipos de receptores muscarínicos, pero se disocia muy lentamente de los receptores M_3 y M_1, y ello genera un grado de selectividad de receptor cinético para tales receptores, en comparación con lo observado con los receptores M_2 en quienes la disociación es más rápida. En comparación con el ipratropio, el tiotropio muestra menor posibilidad de antagonizar la inhibición de la liberación de ACh mediada por M_2. Es un broncodilatador eficaz en personas con COPD y es más eficaz que el ipratropio cuatro veces al día, sin que pierda absolutamente su eficacia durante un año de tratamiento. En un lapso de cuatro años, el tiotropio mejora la función pulmonar y el estado general de salud y reduce las exacerbaciones y la mortalidad por todas las causas, aunque no ejerce efecto alguno en la evolución de la enfermedad. Como consecuencia, el tiotropio se ha transformado en el broncodilatador más indicado para pacientes con COPD.

El *bromuro de aclidinio* es un polvo anticolinérgico de larga acción para inhalación, aprobado en Estados Unidos para tratamiento duradero de sostén en casos de COPD.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios a nivel general después del bromuro de ipratropio o de tiotropio son poco frecuentes, porque es escasa su absorción a nivel sistémico. Un efecto indeseado notable es el desagradable *sabor amargo* después de inhalar ipratropio, que puede disminuir la colaboración del enfermo. El bromuro de ipratropio nebulizado puede desencadenar *glaucoma* en ancianos y ello se debe al efecto directo del fármaco nebulizado en el ojo. Esto puede evitarse por medio de la nebulización con una "pieza bucal" (abrebocas), en lugar de una mascarilla facial. En ocasiones aparece bronconstricción cuando se administra el bromuro de ipratropio por MDI. El tiotropio origina xerostomía en 10 a 15% de los pacientes, aunque tal manifestación suele desaparecer con la continuación del tratamiento. En ancianos a veces se observa retención de orina.

CORTICOESTEROIDES

La introducción de los corticoesteroides inhalados (ICS; *inhaled corticosteroids*) ha revolucionado el tratamiento del asma crónica. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y por ello se considera que los ICS son fármacos de primera línea en todos los pacientes, salvo los menos graves. En contraste notable, los ICS son mucho menos eficaces en la COPD, y deben utilizarse solamente en personas con enfermedad grave que tengan exacerbaciones frecuentes. Los corticoesteroides ingeribles siguen siendo el elemento básico del tratamiento de otras neumopatías como sarcoidosis, neumopatías intersticiales y síndromes eosinofílicos pulmonares (capítulo 42).

MECANISMO DE ACCIÓN. Es probable que la acción más importante de los ICS para suprimir la inflamación del asma sea la inhibición de la expresión de múltiples genes de inflamación en las células epiteliales de las vías respiratorias. Los corticoesteroides revierten el efecto activador de los factores de transcripción proinflamatorios en la acetilación de histona, al reclutar HDAC2 hasta los genes de inflamación que han sido activados por acetilación de histonas acompañantes (consúltense los detalles moleculares en la figura 36-7). Los corticoesteroides tienen efectos inhibidores en muchas células de inflamación y estructurales que son activadas en el asma, e impiden el reclutamiento de células de inflamación al interior de las vías respiratorias (figura 36-8). Los compuestos de esta categoría inhiben potentemente la formación de citocinas (como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNFα, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), que son secretados en el asma por los linfocitos T, los macrófagos y las células cebadas.

Los corticoesteroides no tienen efecto directo en las respuestas contráctiles del músculo liso de vías respiratorias; la mejoría de la función pulmonar después de usar ICS probablemente proviene de un efecto en la inflamación crónica de las vías respiratorias y en la hiperreactividad de las mismas. Una sola dosis de ICS no ejerce efecto alguno en la respuesta temprana a alérgenos (lo cual refleja su ausencia de efecto en la liberación del mediador de células cebadas), pero inhibe la respuesta tardía (que puede depender de un efecto en los macrófagos, eosinófilos y el edema de la pared de las vías respiratorias) y también inhibe la intensificación de la hiperreactividad de esas vías. Los corticoesteroides *suprimen* la inflamación de las vías respiratorias, pero no curan la enfermedad primaria; cuando se interrumpe el uso de corticoesteroides surge recidiva de la hiperreactividad de las vías respiratorias en el mismo grado original, aunque en sujetos con asma poco intensa se necesita a veces el transcurso de varios meses para tal reaparición.

EFECTOS SINÉRGICOS RECÍPROCOS DE AGONISTAS β_2 Y CORTICOESTEROIDES. Los corticoesteroides potencian los efectos de los agonistas β en músculo liso de los bronquios y evitan y revierten la desensibilización del receptor β en las vías respiratorias. A nivel molecular, los corticoesteroides incrementan la transcripción del gen del receptor β_2 en el pulmón humano *in vitro* y en la mucosa respiratoria *in vivo*, e intensifican la estabilidad de su RNA mensajero. También impiden o revierten el desacoplamiento de los receptores β_2 de G_s. En sistemas de animales los corticoesteroides evitan la disminución del número de receptores β_2. Los agonistas β_2 también incrementan la unión de los glucocorticoides ligados a receptores (GR; *glucocorticoid receptors*) con el DNA, efecto demostrado en los macrófagos del esputo de asmáticos después de inhalar ICS y LABA, lo cual sugiere que los agonistas β_2 y los corticoesteroides potencian sus efectos benéficos mutuamente en el tratamiento del asma.

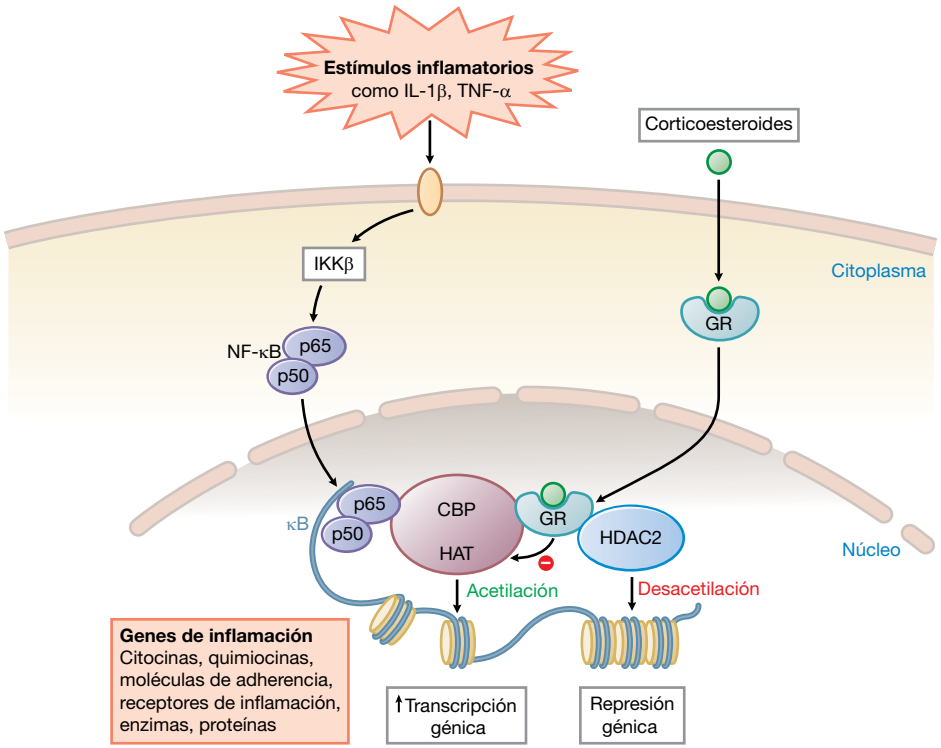


Figura 36-7 *Mecanismos de acción antiinflamatoria de corticoesteroides en el asma.* Los estímulos inflamatorios activan la vía de NF-κB, lo cual hace que aumente la actividad de la histona acetiltransferasa (HAT), lo que origina acetilación de las histonas centrales y una mayor expresión de los genes que codifican múltiples proteínas de inflamación. Los corticoesteroides, al actuar por medio de los receptores glucocorticoideos citosólicos (GR), antagonizan la actividad de la HAT en dos formas: directamente y, de mayor importancia, al reclutar la histona desacetilasa-2 (HDAC2), que revierte la acetilación de la histona y origina la supresión de los genes inflamatorios activados. CBP, proteína que se une a CREB.

FARMACOCINÉTICA. La farmacocinética de los corticoesteroides orales se describe en el capítulo 42 y la de los ICS es importante en relación con sus efectos a nivel general. La fracción del corticoesteroide inhalado en los pulmones actúa localmente en la mucosa respiratoria, pero puede ser absorbida de la vía respiratoria y de la superficie alveolar y llegar a la circulación general. Aún más, la fracción del corticoesteroide inhalado que se deposita en la orofaringe es deglutida y se absorbe en el intestino. La fracción absorbida puede ser metabolizada en el hígado (metabolismo de primer paso) antes de llegar a la circulación general (figura 36-3). El empleo de una cámara inhalatoria reduce el depósito en orofaringe y con ello disminuye la absorción sistémica de los ICS. El dipropionato de beclometasona y el ciclesónido son profármacos que liberan el corticosteroide activo después de que se separa el grupo éster por acción de esterasas en el pulmón. El ciclesónido se distribuye en forma de MDI contra el asma y como nebulizador nasal contra la rinitis alérgica. El budesónido y el propionato de fluticasona tienen un mayor metabolismo de primer paso que el propionato de beclometasona, y en consecuencia, existe una menor posibilidad de que produzcan efectos sistémicos con grandes dosis inhaladas.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

CORTICOESTEROIDES INHALADOS EN EL ASMA. Se recomiendan como fármacos de primera línea en todos los pacientes de asma persistente. Es importante comenzar su uso en todo enfermo que necesita utilizar un inhalador de agonista β_2 para control sintomático con una frecuencia mayor de dos veces por semana.

Se pueden obtener casi todos los beneficios con dosis de dipropionato de bleclametasona < 400 μg o su equivalente. Sin embargo, algunos enfermos (con resistencia relativa a los corticoesteroides) pueden beneficiarse con dosis mayores (incluso 2 000 μg/día). En muchos de los enfermos habrá que utilizar ICS dos veces al día, régimen que mejora el cumplimiento terapéutico, una vez que se ha logrado el control del asma (que a veces obliga a la administración cuatro veces al día en el inicio, o un ciclo de corticoesteroides ingeribles si los síntomas son severos). La

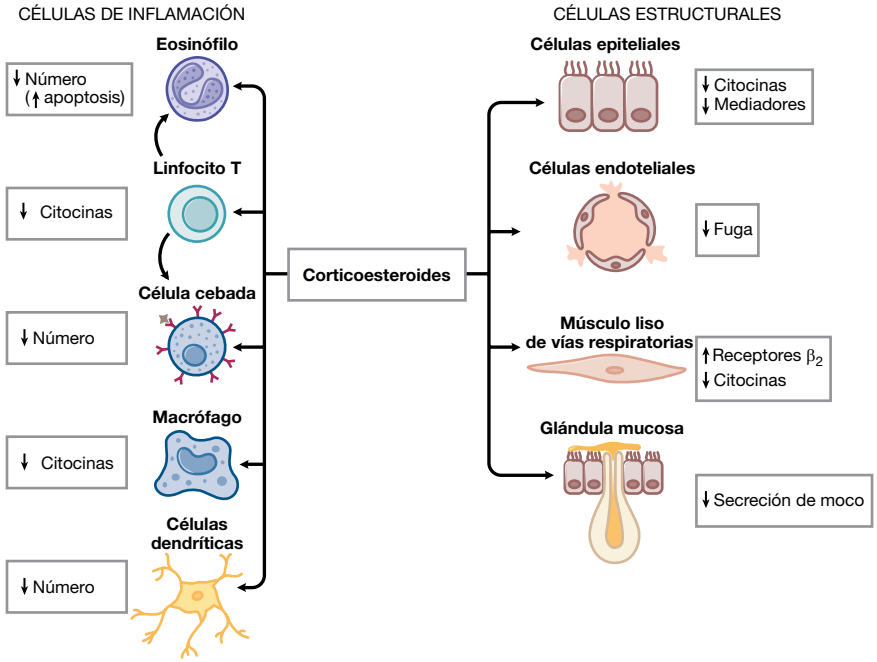


Figura 36-8 *Efecto de corticoesteroides en células de inflamación y estructurales de las vías respiratorias.*

administración de algunos esteroides una vez al día (como budesónido, mometasona y ciclesónido) es eficaz cuando se necesitan dosis ≤ 400 μg. Si se utiliza una dosis > 800 μg al día por vía pMDI, habrá que utilizar una cámara inhalatoria para reducir el riesgo de efectos secundarios en la orofaringe. Los ICS pueden utilizarse en niños en la misma forma que se hace en los adultos.

CORTICOESTEROIDES INHALADOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Los enfermos de COPD a veces mejoran con los corticoesteroides, y ellos posiblemente tengan asma concomitante. Al parecer, los corticoesteroides no tienen un efecto antiinflamatorio notable en el caso de la COPD y parecería que existe un mecanismo activo de resistencia, lo cual se podría explicar por la menor actividad de la HDAC2 como consecuencia de estrés oxidativo. Los sujetos con fibrosis quística, que comprende la inflamación de las vías respiratorias, también son resistentes a dosis elevadas de ICS.

CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS. Los corticoesteroides por vía intravenosa están indicados en el asma aguda si la función pulmonar es < 30% de la anticipada y en pacientes que no muestran mejoría importante con el agonista β_2 nebulizado. La hidrocortisona es el corticoesteroide más indicado, porque su acción es la que comienza con mayor rapidez (5 a 6 h después de administrada), en comparación con 8 h, en el caso de la prednisolona.

Es frecuente administrar inicialmente 4 mg de hidrocortisona/kg seguidos de una dosis de sostén de 3 mg/kg cada 6 h. La prednisolona oral (40 a 60 mg) tiene un efecto similar al de la hidrocortisona intravenosa. La prednisolona y la prednisona son los corticoesteroides ingeribles más utilizados y su dosis usual de sostén es de 10 a 15 mg/día. Los corticoesteroides por vía oral por lo común se administran en una sola dosis en la mañana, porque así coinciden con el incremento diurno normal del cortisol plasmático y originan menor supresión suprarrenal, que si se administraran en fracciones o por la noche.

Efectos secundarios. Los corticoesteroides inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH; *adrenocorticotropic hormone*) y del cortisol por un efecto de retroalimentación negativa en la hipófisis (capítulo 42). La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA; *hipothalamic-pituitary-adrenal*) depende de la dosis, y por lo regular sólo se presenta con dosis de prednisona >7.5 a 10 mg/día. La supresión notable después de ciclos breves de tratamiento con corticoesteroides usualmente no constituye un problema. *Las dosis de corticoesteroides después de administración oral por largo tiempo deben ser disminuidas poco a poco.* Los síntomas del *síndrome de abstinencia de corticoesteroides* incluyen lasitud, dolores osteomusculares y a veces fiebre. La supresión del HPA

con el uso de corticoesteroides inhalados por lo regular se observa sólo cuando la dosis diaria por inhalación rebasa los 2 000 µg de dipropionato de beclometasona o su equivalente diario.

Los efectos secundarios de la administración de corticoesteroides orales por largo tiempo incluyen retención de líquidos, polifagia, incremento ponderal, osteoporosis, fragilidad capilar, hipertensión, úlcera péptica, diabetes, cataratas y psicosis. Su frecuencia tiende a aumentar con la edad. Se han descrito muy ocasionalmente reacciones adversas (como anafilaxia) a la hidrocortisona intravenosa, particularmente en asmáticos sensibles a la aspirina.

Los ICS pueden tener *efectos secundarios locales* causados por el depósito del corticoesteroide inhalado en la orofaringe. El problema más común es la ronquera y la debilidad de la voz (disfonía) por atrofia de las cuerdas vocales después de que se depositó en la laringe el corticosteroide; puede presentarse hasta en 40% de los pacientes y lo notan especialmente los pacientes sujetos al tratamiento que necesitan utilizar su voz durante sus tareas (conferenciantes, maestros y cantantes). Con MDI son frecuentes la irritación faríngea y la tos después de la inhalación, y al parecer provienen de los aditivos y preparados porque tales problemas no se identifican usualmente en el paciente que cambia a DPI. En cerca de 5% de los enfermos se presenta candidosis orofaríngea. Un número cada vez mayor de reportes sugiere que las dosis elevadas de ICS incrementan el riesgo de neumonía en personas con COPD y que utilizan grandes dosis de propionato de fluticasona. Una consideración importante, particularmente en niños (cuadro 36-4), es la incidencia de *efectos secundarios sistémicos* después del tratamiento con los ICS. Puede aparecer supresión adrenal con dosis inhaladas >1 500 a 2 000 µg/día y posiblemente con menos. Es necesario reducir la posibilidad de efectos generalizados y para ello utilizar la dosis mínima del corticoesteroide inhalado necesaria para controlar el asma, y por el empleo de una cámara inhalatoria de gran volumen para disminuir el depósito orofaríngeo.

Selección de fármacos. En la actualidad se dispone de innumerables ICS que incluyen dipropionato de beclometasona, triamcinolona, flunisólido, budesónido; *hemihidrato* de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesónido. Su eficacia es igual como antiasmáticos, pero existen diferencias en su farmacocinética: el budesónido, la fluticasona, la mometasona y el ciclesónido tienen una menor biodisponibilidad después de ingeridos, que el dipropionato de diclometasona, porque es más intenso el metabolismo hepático del primer paso; ello hace que disminuya la absorción sistémica y así se reducen los efectos secundarios. Otra posibilidad útil es el ciclesónido; es un prefármaco que las esterasas en los pulmones transforman en metabolito activo, y ello hace que su biodisponibilidad después de ingerido sea pequeña y su índice terapéutico sea grande.

CROMONAS

El *cromolín* sódico (cromoglicato sódico) es un derivado de la khelina, un producto herbolario egipcio. Más adelante se obtuvo un fármaco estructuralmente similar, el *nedocromil* sódico. El empleo de cromolín ha disminuido marcadamente con el uso generalizado de ICS más eficaces.

ANTAGONISTAS DE MEDIADORES

Se han tratado enfermedades de las vías respiratorias con antihistamínicos con acción en el receptor H_1 y con los antileucotrienos, pero es pequeño su beneficio adicional, en comparación con el que se logra con los agonistas β_2 y los corticoesteroides.

ANTIHISTAMÍNICOS. La histamina mimetiza muchos de los signos del asma y es liberada de las células cebadas en respuestas asmáticas agudas, lo cual sugiere que los antihistamínicos pudieran ser útiles contra dicha enfermedad. Son pocas las pruebas de que los antagonistas del receptor H_1 de histamina brinden algún beneficio clínico útil, como se demostró en un metaanálisis. Los antihistamínicos nuevos como la cetirizina y la azelastina generan algunos efectos benéficos, pero esto no está relacionado con su antagonismo por el receptor H_1.

ANTILEUCOTRIENOS. Se han acumulado bastantes datos en relación a que en el asma se producen cisteinil-leucotrienos (LT; *cysteinyl-leukotrienes*), que ejercen potentes efectos en la función de vías respiratorias, pues inducen la

Cuadro 36-4

Efectos secundarios de los corticoesteroides inhalados.

Efectos secundarios locales
Disfonía, candidiasis bucofaríngea, tos.
Efectos secundarios sistémicos
Supresión e insuficiencia adrenales; supresión del crecimiento.
Equimosis, osteoporosis, cataratas, glaucoma y neumonía.
Anormalidades metabólicas (de glucosa, insulina y triglicéridos).
Trastornos psiquiátricos (euforia, depresión).

broncoconstricción, la hiperreactividad de vías respiratorias, el exudado de plasma, la secreción de moco y la inflamación por eosinófilos (figura 36-9; consúltese también el capítulo 33). Los datos anteriores fueron el punto de partida para el desarrollo galénico de inhibidores de la enzima 5′-lipoxigenasa (5-LO; *5′ lipoxygenase*) (de los cuales el zileuton [XYFLO] es el único en el mercado) y de varios antagonistas del receptor cys-LT_1 que incluyen el montelukast, el zafirlukast y el pranlukast.

Estudios clínicos. En personas con asma leve o moderada los antileucotrienos originan notable mejoría de la función pulmonar y los síntomas del asma, con disminución de su empleo como fármacos de rescate de los agonistas β_2 inhalados. Sin embargo, los antileucotrienos son muchísimo menos eficaces que los ICS en el tratamiento del asma poco intensa, y no pueden ser considerados como fármacos de primera línea. Los productos de esta categoría están indicados como "complemento" en sujetos que no han sido controlados de manera satisfactoria con los ICS. El beneficio adicional es pequeño y menos eficaz que la adición de un LABA.

Los antileucotrienos son eficaces para evitar el asma inducida por ejercicio, y su eficacia es similar a la de los LABA. Dichos fármacos al parecer actúan más bien como antibroncoconstrictores y claramente son menos eficaces, en términos generales, que los agonistas β_2 porque antagonizan solamente uno de varios mediadores broncoconstrictores. Los antagonistas del receptor cys-LT1 no tienen utilidad en el tratamiento de la COPD.

Efectos secundarios. El zileuton, el zafirlukast y el montelukast han sido vinculados con raros tipos de disfunción hepática; por tal razón, es importante medir de manera seriada las enzimas que produce el hígado. Algunos casos de síndrome de Churg-Strauss se han atribuido al uso de zafirlukast y montelukast.

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

TRATAMIENTO CON INMUNODEPRESORES

Se ha pensado en el uso de tratamientos inmunodepresores (como los que se hacen con metotrexato, ciclosporina A, sales de oro, concentrado inmunoglobulínico intravenoso) en el asma, cuando no se han obtenido buenos resultados con otros tratamientos o para reducir la dosis necesaria de corticoesteroides ingeridos. Sin embargo, los tratamientos inmunodepresores son menos eficaces y muestran una mayor propensión a ocasionar efectos secundarios, que los corticoesteroides por vía oral.

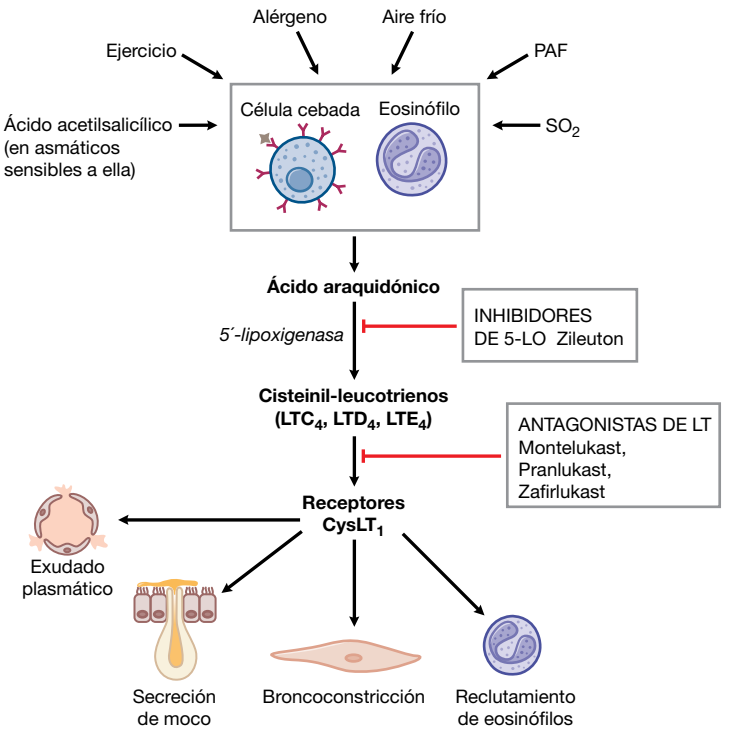


Figura 36-9 *Efectos de los cisteinil-leucotrienos en las vías respiratorias y su inhibición por antileucotrienos.* AS, sensible a aspirina; 5-LO, 5′-lipoxigenasa; LT, leucotrieno; PAF, factor activador plaquetario.

TRATAMIENTO CONTRA EL RECEPTOR DE IGE

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión de IgE con los receptores de alta afinidad de IgE (FcεRI) en las células cebadas, y por ello impide su activación por parte de alérgenos (figura 36-10). Bloquea también la unión de IgE a los receptores de poca afinidad para IgE (FcεRII, CD23) en otras células de inflamación que incluyen los linfocitos T y B, los macrófagos y posiblemente los eosinófilos, para inhibir la inflamación crónica. El omalizumab también reduce los niveles de IgE circulantes.

Uso clínico. El omalizumab se utiliza para tratar a pacientes con asma grave. El anticuerpo se aplica por inyección subcutánea cada 2 a 4 semanas y la dosis se calcula con base en el título de IgE circulante. El omalizumab disminuye las necesidades de los corticoesteroides orales y los ICS, y también las exacerbaciones asmáticas en grado extraordinario. Por su altísimo costo, el tratamiento por lo común se aplica sólo a personas con asma muy grave que casi no son controladas incluso con corticoesteroides ingeribles, y a pacientes que muestran simultáneamente una rinitis alérgica muy severa. El principal efecto secundario del omalizumab es la respuesta anafiláctica, que es poco común (< 0.1%).

MUCORREGULADORES

La hipersecreción de moco se observa en la bronquitis crónica, la COPD, la fibrosis quística y el asma. En la bronquitis crónica, la hipersecreción de moco depende de la irritación por humo de cigarrillo por largo tiempo, y puede abarcar mecanismos nerviosos y la activación de neutrófilos para que liberen enzimas como la elastasa y la proteinasa-3, que ejercen potentes efectos estimulantes en la secreción de moco. La quimasa proveniente de células cebadas es un secretagogo potente de moco. Los anticolinérgicos sistémicos al parecer disminuyen la eliminación de moco por medio de los cilios, pero tal acción no se ha observado con los bromuros de ipratropio o de tiotropio, lo cual indica su poca absorción desde las vías respiratorias. Los agonistas β_2 intensifican la producción de moco y la eliminación de él por los cilios. La inflamación causa la hipersecreción de moco, razón por la cual los tratamientos antiinflamatorios deberían aminorar su hipersecreción; los ICS son muy eficaces para reducir la gran producción de moco en el asma.

Los nervios sensitivos y los neuropéptidos son importantes en las actividades secretoras de las glándulas submucosas y de células caliciformes (más notable en las vías respiratorias periféricas). Los opioides y los fármacos que abren el conducto de K^+ inhiben la secreción de moco mediada por liberación de neuropéptidos sensitivos; en lo futuro se podrán obtener por técnicas galénicas opioides de acción periférica para que controlen la hipersecreción de moco causada por irritantes.

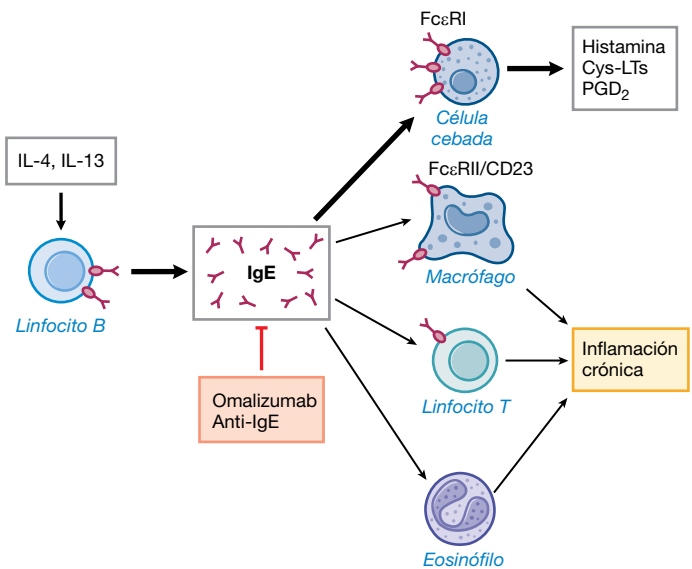


Figura 36-10 *La inmunoglobulina E (IgE) interviene en forma decisiva en las enfermedades alérgicas.* El bloqueo de IgE por empleo de un anticuerpo como el omalizumab, es una estrategia terapéutica racional. IgE puede activar los receptores de gran afinidad (FCεRI) en las células cebadas y también los receptores de poca afinidad (FCεRII, CD23) en otras células de inflamación. El omalizumab impide las interacciones mencionadas y con ello, la inflamación resultante. cys-LT, cisteinil-leucotrieno; IL, interleucina; PG, prostaglandina.

ANTITUSÍGENOS

En la medida de lo posible, tratar la causa primaria, no la tos.

Las infecciones virales de la zona alta de vías respiratorias son la causa más común de tos; la que surge después de un ataque viral por lo común cede por sí sola y en el paciente que es medicado. La tos es un reflejo defensivo, razón por la cual su supresión posiblemente sea inadecuada en caso de infección pulmonar por bacterias. Antes de utilizar antitusígenos con fin terapéutico es importante identificar los mecanismos causales que pueden obligar a emprender medidas de corrección. Por lo común el cuadro inicial del asma incluye la tos misma que suele mejorar con los ICS. Ha recibido el nombre de *bronquitis eosinófila*, un síndrome caracterizado por tos que se acompaña de eosinofilia en el esputo, pero sin hiperreactividad de vías respiratorias y que mejora con los ICS. La tos no asmática no mejora con los ICS, pero en ocasiones sí lo hace con anticolinérgicos. La tos que se acompaña de goteo posnasal de la sinusitis mejora con los antibióticos (si está justificado su uso), descongestivos nasales y costicoesteroides nasales. La tos vinculada con inhibidores de ACE (en cerca de 15% de los pacientes tratados), mejorará al disminuir la dosis o interrumpir el uso de los medicamentos y sustituirlos por un antagonista del receptor AT_1 (capítulo 26). El reflujo gastroesofágico es una causa común de tos por intervención de un mecanismo reflejo, y en ocasiones como consecuencia de aspiración del líquido ácido en los pulmones. La tos de esta última situación puede mejorar al suprimir el ácido gástrico con un antagonista del receptor H_2 o un inhibidor de la bomba de protones (capítulo 45). Algunas personas tienen tos crónica sin causa manifiesta y esta tos idiopática que duró largo tiempo pudiera ser causada por hiperestesia de nervios sensitivos de las vías respiratorias.

OPIÁCEOS. Los opiáceos poseen un mecanismo de acción central en los receptores de opioides μ en el centro tusígeno del bulbo raquídeo, pero hay algunos datos de que pudieran tener acción periférica adicional en los receptores de tos en la zona proximal de las vías respiratorias. Por lo común, se utilizan la codeína y la folcodina (no asequible en Estados Unidos), pero son pocas las pruebas de que sean eficaces clínicamente, en particular en la tos posviral; además, se ha señalado que ocasionan sedación y estreñimiento. La morfina y la metadona son eficaces, pero están indicadas sólo en la tos rebelde que aparece con el carcinoma bronquial.

DEXTROMETORFANO. El dextrometorfano es un antagonista del receptor *N*-metil-D-aspartato con actividad central (NMDA; *N-methyl*-D-*aspartate*). También puede antagonizar a los receptores opioides. A pesar de que en el mercado existen innumerables antitusígenos que se obtienen sin receta, de los que es componente, se les usa mucho para combatir la tos, y es muy poco eficaz. Con dosis altas puede ocasionar alucinaciones y conlleva un potencial notable de abuso.

BENZONATATO. Es un anestésico local que actúa en sentido periférico al anestesiar los barorreceptores situados en las vías respiratorias, los pulmones y la pleura. Al amortiguar la actividad de dichos receptores, el benzonatato puede aliviar el reflejo tusígeno en su punto de origen. La dosis recomendada es de 100 mg tres veces al día, incluso 600 mg/día si son necesarios. Entre los efectos secundarios están mareo y disfagia. Han surgido convulsiones y paro cardiaco después de una ingestión aguda. También se han notificado graves reacciones alérgicas en personas que son alérgicas al ácido paraaminobenzoico, metabolito del benzonatato.

OTROS FÁRMACOS. Se han sintetizado otros fármacos que, según señalamientos, brindan escasos beneficios para amortiguar la tos en neumopatías. Entre ellos se incluyen la ***moguisteína*** (no disponible en Estados Unidos), que actúa en sentido periférico y al parecer abre los conductos de K^+ sensibles a ATP; el ***baclofeno***, un agonista con selectividad por $GABA_B$ y la ***teobromina***, una metilxantina natural.

FÁRMACOS PARA LA DISNEA Y CONTROL VENTILATORIO

FÁRMACOS PARA LA DISNEA

Los broncodilatadores deben disminuir la disnea en individuos con obstrucción de vías respiratorias. El oxígeno administrado por largo tiempo puede tener efecto benéfico, pero sólo en unos cuantos pacientes la disnea puede ser extrema. Los fármacos que disminuyen la disnea también deprimen la ventilación y a veces son peligrosos. Algunos individuos presentan una respuesta benéfica a la dihidrocodeína y al diazepam, pero hay que utilizar ambos productos con gran cautela, por el riesgo de depresión ventilatoria. Las tabletas de morfina de liberación lenta también son útiles en pacientes con COPD y disnea extrema. La morfina nebulizada puede reducir la disnea en la COPD y actuar en parte en los receptores opioides en el pulmón.

ESTIMULANTES VENTILATORIOS

Los estimulantes respiratorios selectivos están indicados en casos de disminución de la ventilación como consecuencia de sobredosificación con sedantes, en la depresión respiratoria posanestésica y en la hipoventilación idiopática. Los estimulantes respiratorios rara vez están indicados en la COPD, porque en esos pacientes ha llegado a su máximo el impulso respiratorio, y puede ser contraproducente una mayor estimulación de la ventilación, por el incremento del consumo de energía que originan los fármacos.

DOXAPRAM. El doxapram en dosis pequeñas (0.5 mg/kg por vía IV) estimula los quimiorreceptores carotídeos, y en dosis mayores estimula los centros respiratorios. Su efecto es transitorio y por esa razón se necesita el goteo intravenoso para obtener un efecto sostenido (0.3 a 3 mg/kg/min). Entre sus efectos secundarios están náuseas, sudación, ansiedad y alucinaciones. En dosis todavía mayores puede haber incremento de las tensiones de la arteria pulmonar y la circulación general. El riñón y el hígado participan en la eliminación del doxapram, que debe ser utilizado en forma cauta si hay deficiencia de las funciones hepática o renal. En caso de la COPD, la venoclisis con doxapram se restringe a dos horas. El uso de este fármaco para tratar insuficiencia ventilatoria en la COPD ha sido sustituido en gran medida por la ventilación no penetrante.

ALMITRINA. El bismesilato de almitrina es un derivado piperacínico que al parecer estimula de manera selectiva los quimiorreceptores periféricos y carece de acciones centrales. La almitrina estimula la ventilación sólo cuando hay hipoxia. Su uso por largo tiempo se acompaña de neuropatía periférica, complicación que ha frenado su distribución en muchos países.

ACETAZOLAMIDA. Es un ihibidor de la anhidrasa carbónica (capítulo 25), induce la acidosis metabólica y con ello estimula la ventilación, pero no se le usa ampliamente por el desequilibrio metabólico que origina, que puede ser nocivo en el caso de la acidosis respiratoria. Es muy pequeño su efecto benéfico en la insuficiencia respiratoria en pacientes de COPD. Este fármaco ha resultado ser útil para evitar el mal de grandes alturas.

NALOXONA. Es un antagonista competitivo de opioides recomendado únicamente si la depresión ventilatoria provino de una sobredosis de opioides.

FLUMAZENILO. Es un antagonista del receptor benzodiacepínico que anula la depresión respiratoria causada por una sobredosis de benzodiacepinas.

FARMACOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

La hipertensión de la arteria pulmonar (PAH; *pulmonary arterial hypertension*) se caracteriza por proliferación vascular y remodelación de arterias pulmonares finas, y como resultado, aumenta en forma progresiva la resistencia vascular pulmonar, que conduce a veces a insuficiencia de la mitad derecha del corazón y a la muerte. La PAH entraña disfunción del endotelio de vasos pulmonares y células de músculo liso y su interrelación, y es consecuencia de un desequilibrio en los mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores. Los vasodilatadores son el elemento básico de la farmacoterapia contra la PAH. Sin embargo, los que se usan para tratar la hipertensión general reducen la tensión sistémica, pero a costa de disminución del riego pulmonar. Son poco eficaces los antagonistas de conductos de calcio como el nifedipino, pero unos cuantos pacientes pueden beneficiarse. En la PAH aumentan las cantidades de mediadores vasoconstrictores ET-1, TxA_2 y 5HT y disminuyen los mediadores vasodilatadores como prostaciclinas (PGI_2), NO y péptido intestinal vasoactivo (VIP; *vasoactive intestinal peptide*). Con el tratamiento se intenta antagonizar los mediadores vasoconstrictores e intensificar la vasodilatación (figura 36-11).

Muchos casos de hipertensión pulmonar están vinculados a conjuntivopatías, como la esclerosis sistémica, o son consecuencia de neumopatías hipóxicas como la neumopatía intersticial y la COPD, en la que la hipoxia crónica origina vasoconstricción pulmonar hipóxica. En la hipertensión pulmonar secundaria causada por hipoxia crónica el tratamiento inicial comprende la corrección de la hipoxia, por medio del uso de O_2 complementario. La insuficiencia de la mitad derecha del corazón se trata inicialmente con diuréticos. Los anticoagulantes están indicados para tratar la hipertensión pulmonar, que es consecuencia de enfermedad tromboembólica crónica, pero también pueden estar indicados en pacientes de hipertensión pulmonar grave que tienen un mayor riesgo de trombosis venosa.

PROSTACICLINA

La prostaciclina (PGI_2; *epoprostenol*) es producida por las células endoteliales de la circulación pulmonar y relaja en forma directa las células del músculo liso de vasos pulmonares al incrementar las concentraciones intracelulares de cAMP (capítulo 33). La menor producción de prostaciclina en la PAH originó el uso terapéutico del epoprostenol y otros derivados prostaciclínicos estables. Desde el punto de vista funcional, el PGI_2 antagoniza los efectos de TXA_2.

El epoprostenol intravenoso es eficaz para disminuir las tensiones de la arteria pulmonar, mejorar el rendimiento ergométrico y prolongar la supervivencia en la PAH primaria (PPAH). Dado su $t_{1/2}$ plasmático breve, es necesario administrarlo por goteo intravenoso continuo y para ello utilizar una bomba de goteo. Entre sus efectos secundarios comunes están cefalea, hiperemia, diarrea, náuseas y dolor de músculos maseteros. El goteo intravenoso continuo es incómodo y muy caro; ello hizo que se obtuvieran análogos más estables de la prostaciclina. El treprostinilo se administra en goteo subcutáneo continuo o por inhalación (Tyvaso) e incluye cuatro sesiones terapéuticas diarias con

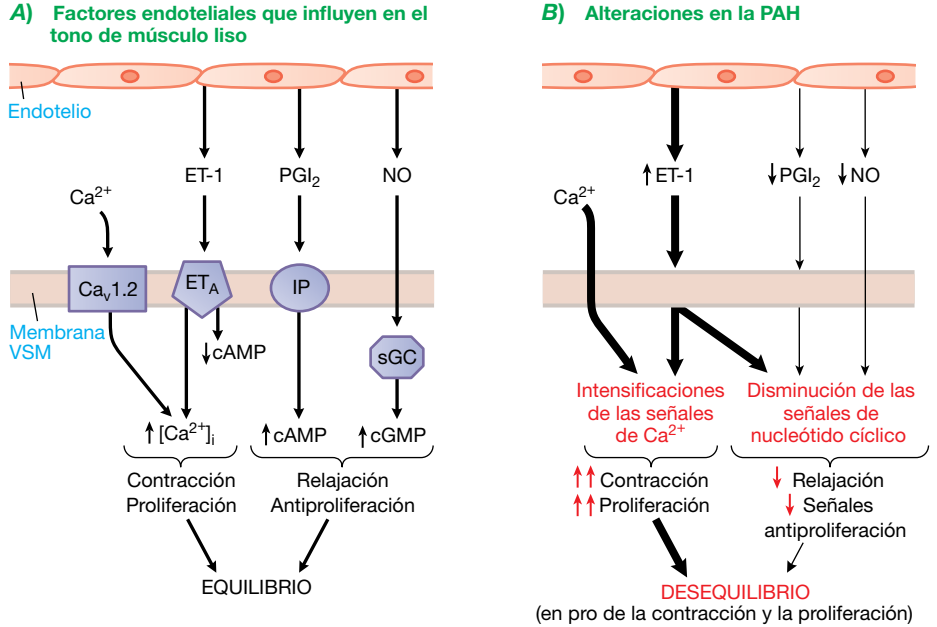


Figura 36-11 *Interacciones del endotelio y el músculo liso de vasos en la hipertensión de la arteria pulmonar* (*PAH*). ***A***) En la arteria pulmonar normal hay un equilibrio entre las influencias constrictoras y las relajantes, que puede ser considerado como una competencia entre las vías señalizadoras de Ca^{2+} y las vías señalizadoras de nucleótido cíclico en músculo liso de vasos (VSM). La endotelina (ET-1) se une al receptor ET_A en las células VSM y activa la vía de G_q-PLC-IP_3 para incrementar la concentración de Ca^{2+} citosólico; ET-1 también puede acoplarse a G_i para inhibir la producción de AMP cíclico (cAMP). El Ca^{2+}, al despolarizar las células VSM, puede penetrar a través del canal de Ca^{2+} de tipo L ($Ca_V1.2$). Las células endoteliales también generan factores relajantes, prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico (NO). Este último estimula a la guanilato ciclasa soluble (cGC) y con ello se acumula GMP cíclico (cGMP) en células VSM; PGI_2 se une al receptor IP y estimula la producción de cAMP; el aumento de estos nucleótidos cíclicos induce la relajación de VSM (figuras 36-1 y 3-11). ***B***) En la PAH, aumenta la producción de ET-1, disminuye la de PGI_2 y NO y el equilibrio se desplaza hacia la constricción y la proliferación del músculo liso de vasos.

nueve respiraciones por sesión. El iloprost es un análogo estable que se administra por inhalación, pero es necesario usar el nebulizador, seis a nueve veces al día. Se acompaña de los efectos vasodilatadores secundarios de la prostaciclina que incluyen el síncope. También puede causar tos y broncoconstricción porque sensibiliza los nervios sensitivos de las vías respiratorias.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ENDOTELINA

La endotelina-1 (ET-1; *endothelin-1*) es un potente vasoconstrictor pulmonar que es producido en cantidades importantes en la PAH. Contrae las células de músculo liso de vasos y causa proliferación principalmente por medio de los receptores ET_A. Los receptores ET_B median la liberación de prostaciclina y NO de las células endoteliales. En la actualidad se dispone en el comercio de varios antagonistas de endotelina para el tratamiento de la PPAH.

El **bosentan** es un antagonista del receptor ET_A/ET_B. Es un fármaco eficaz para amortiguar los síntomas y mejorar las cifras de mortalidad de la PPAH. La dosis inicial es de 62.5 mg dos veces al día durante cuatro semanas y la de sostén es de 125 mg dos veces al día. El fármaco suele ser bien tolerado y entre los efectos secundarios están anormalidades en las pruebas de función hepática, anemia, cefaleas, edema periférico y congestión nasal. Las aminotransferasas hepáticas deben vigilarse mensualmente. Un efecto genérico es el riesgo de atrofia testicular e infertilidad; el bosentan puede ser teratógeno.

El **ambrisentan** es un antagonista con selectividad por el receptor ET_A. Se le administra por vía oral una vez al día en una dosis de 5 a 10 mg, y su eficacia clínica y efectos secundarios son similares a los del bosentan. Para usar el ambrisentan se necesita medir cada mes las aminotransferasas del hígado. El *sitaxsentan* es un antagonista con selectividad por el receptor ET_A que ha sido retirado del mercado por señalamientos, después de comercialización, de complicaciones hepáticas mortales en personas con PAH, vinculadas con su uso.

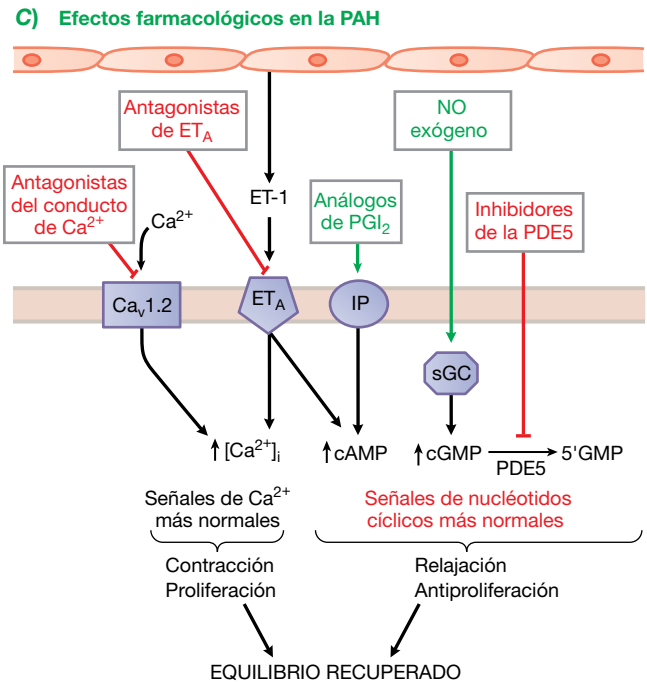


Figura 36-11 *Continuación.* ***C)*** Con el tratamiento de la PAH, los antagonistas del receptor ET_A disminuyen los efectos constrictores de ET-1 y los antagonistas del conducto de Ca^{2+} disminuyen todavía más la contracción que depende de Ca^{2+}. El suministro de PGI_2 y NO exógenos promueve la vasodilatación (relajación de VSM); la inhibición de la PDE5 intensifica el efecto relajante del NO al inhibir la degradación de cGMP. Por ello, los fármacos indicados pueden reducir el envío de señales de Ca^{2+} e intensificar las señales provenientes de nucleótidos cíclicos, lo cual restaura el equilibrio entre las fuerzas de contracción/proliferación y relajación/antiproliferación. La remodelación y el depósito de la matriz extracelular por fibroblastos vecinos es influenciada de manera positiva y negativa por las mismas vías de señales contráctiles y relajantes, respectivamente.

INHIBIDORES DE PDE5

El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa soluble para incrementar la cantidad de cGMP que es hidrolizado a 5′GMP por acción de la PDE5 (capítulo 27). La mayor cantidad de cGMP en el músculo liso origina su relajación (capítulo 3), misma que la inhibición de la PDE5 prolonga e intensifica. En el lecho pulmonar, la inhibición de la PDE5 induce vasodilatación.

SILDENAFILO. El sildenafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5 que se administra en dosis (20 mg tres veces al día ingeridos), menor que la utilizada contra la disfunción eréctil (100 mg; capítulo 27). Es eficaz para disminuir la resistencia pulmonar y mejorar la tolerancia al ejercicio en personas con la PAH. Entre sus efectos secundarios están cefalea, hiperemia, dispepsia y perturbaciones visuales.

TADALAFILO. El tadalafilo tiene una duración de acción más larga que el sildenafilo, de modo que es útil para usarse en una sola dosis diaria.

INHIBIDORES DE PDE4

Roflumilast. El roflumilast y su metabolito activo (N-óxido de roflumilast) inhibe de manera selectiva a la PDE4, posee efectos antiinflamatorios y se utiliza para amortiguar las exacerbaciones de una severa COPD. El roflumilast es metabolizado por medio de enzimas CYP hasta N-óxido de roflumilast, para ser conjugado y excretado preferentemente por la orina. Entre sus efectos secundarios están diarrea, adelgazamiento, náuseas y cefalea, lo que limita su dosificación. Algunos pacientes pueden presentar ansiedad, depresión e ideas suicidas.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

37 capítulo

Fármacos hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas

El tiempo de vida finito de la mayor parte de las células sanguíneas maduras requiere su restitución continua, un proceso denominado *hematopoyesis*. La producción de nuevas células debe responder a las necesidades basales y los estados de mayor demanda. La producción de eritrocitos puede aumentar más de 20 veces como respuesta a anemia o hipoxemia, la formación de leucocitos se incrementa de manera notable en respuesta a una infección sistémica y la de plaquetas puede aumentar 10 a 20 veces cuando su consumo produce trombocitopenia.

La regulación de la producción de células sanguíneas es compleja. Las células madre hematopoyéticas son células raras de la médula que expresan autorrenovación y compromiso de linaje que tiene como resultado células destinadas a diferenciarse en los nueve linajes distintos de células sanguíneas. Este proceso ocurre casi en su totalidad en las cavidades medulares de los huesos del cráneo, los cuerpos vertebrales, la pelvis y los huesos largos proximales; incluye interacciones entre las células madre y células progenitoras hematopoyéticas y las células y macromoléculas complejas del estroma medular y están influidas por varios factores de crecimiento hematopoyético solubles unidos a la membrana. Se han identificado y clonado algunas de estas hormonas y citocinas y ello ha permitido producirlas en cantidades suficientes para uso terapéutico. Las aplicaciones clínicas varían del tratamiento de enfermedades hematológicas primarias a su utilización como coadyuvantes en la terapéutica de infecciones graves y el tratamiento de personas sometidas a quimioterapia para cáncer o trasplante de médula ósea.

La hematopoyesis necesita un aporte adecuado de minerales (p. ej., hierro, cobalto y cobre) y vitaminas (como ácido fólico, vitamina B_{12}, piridoxina, ácido ascórbico y riboflavina) y su carencia suele tener como resultado anemias características o, con menor frecuencia, una insuficiencia general de la hematopoyesis. La corrección terapéutica de un estado deficitario específico depende del diagnóstico preciso del estado anémico y el conocimiento de la dosis correcta, el uso de estos fármacos en varias combinaciones y la respuesta esperada.

Factores de crecimiento hematopoyéticos

FISIOLOGÍA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO. La hematopoyesis en estado estable incluye la producción de más de 400 mil millones de células sanguíneas cada día. Tal producción está regulada de forma estrecha y puede aumentar varias veces cuando la demanda es mayor. El órgano hematopoyético también tiene una fisiología singular en adultos porque varios tipos de células maduras se derivan de un número mucho más pequeño de progenitores multipotentes, que se desarrollan a partir de una cantidad más limitada de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Estas células son capaces de conservar su cifra y diferenciarse bajo la influencia de factores celulares y humorales para producir la cantidad grande y diversa de células sanguíneas maduras.

La diferenciación de las células madre incluye una serie de pasos que produce las llamadas unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras (BFU) y unidades formadoras de colonias (CFU) para cada una de las principales líneas celulares. Estas progenitoras tempranas (BFU y CFU) son capaces de proliferar y diferenciarse, lo cual aumenta su cantidad casi 30 veces. De forma subsecuente se forman colonias de células cuya morfología es distinta bajo el control de un grupo superpuesto de factores de crecimiento adicionales (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF], factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF], eritropoyetina y trombopoyetina). La proliferación y maduración de las CFU para cada línea celular puede amplificar el producto celular maduro resultante otras 30 veces o más y generar más de 1 000 células maduras por cada célula madre comprometida.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos y linfopoyéticos son glucoproteínas producidas por diversas células medulares y tejidos periféricos. Tienen actividad en concentraciones muy bajas y casi siempre afectan a más de un

linaje celular comprometido. Casi todos interactúan de manera sinérgica con otros factores y también estimulan la producción de factores de crecimiento adicionales, un proceso denominado *red de trabajo*. Los factores de crecimiento suelen ejercer sus acciones en varios puntos del proceso de proliferación y diferenciación celulares y en la función de células maduras. Sin embargo, la red de factores de crecimiento que contribuyen a cualquier linaje celular determinado depende de manera absoluta de un factor específico de linaje, no redundante, de tal manera que la ausencia de factores que estimulan progenitores tempranos en el desarrollo se compensa por citocinas redundantes, pero la pérdida del factor específico de linaje da lugar a una citopenia específica.

Algunos de los efectos superpuestos y no redundantes de los factores hematopoyéticos más importantes se ilustran en la figura 37-1 *y el* cuadro 37-1.

FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

Agente estimulante de la eritropoyesis (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) es el término empleado para un fármaco que estimula la producción de eritrocitos.

La **eritropoyetina** es el principal regulador de la proliferación de los progenitores eritroides comprometidos (CFU-E) y su progenie inmediata. Cuanto está ausente siempre hay anemia grave y se observa

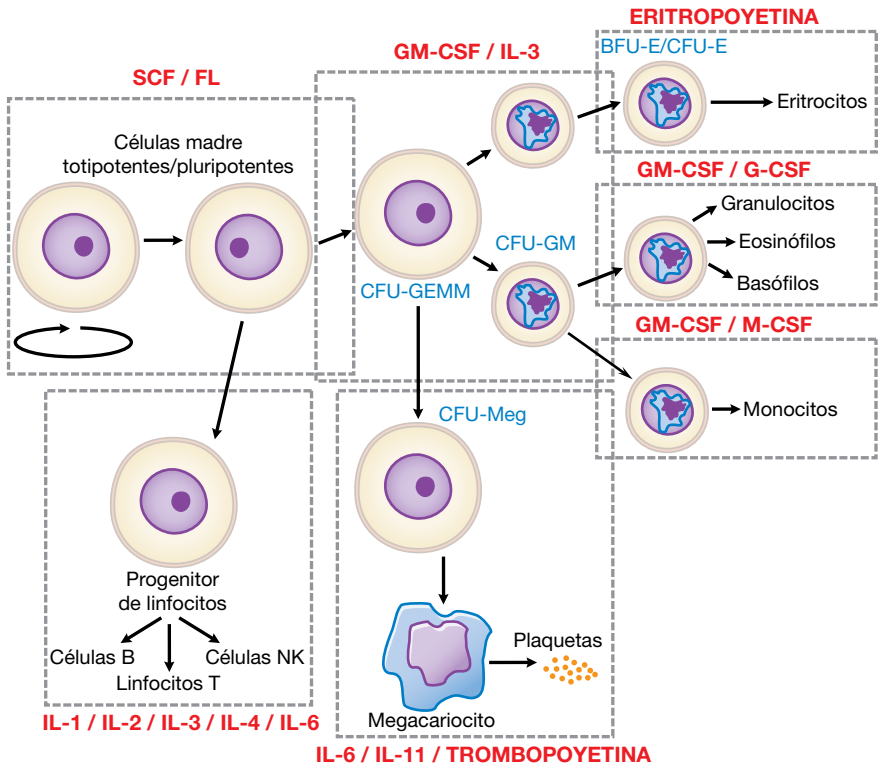


Figura 37-1 *Sitios de acción de los factores de crecimiento hematopoyéticos en la diferenciación y maduración de líneas celulares en la médula.* Un fondo común de células madre en la médula que se autoconserva se diferencia por la influencia de factores de crecimiento hematopoyético específicos para formar diversas células hematopoyéticas y linfopoyéticas. El factor de células madre (SCF), el ligando (FL), la interleucina-3 (IL-3) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), aunados a interacciones intercelulares en la médula ósea, estimulan a las células madre para formar una serie de unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras (BFU) y unidades formadoras de colonias (CFU): CFU-GEMM (granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos), CFU-GM (granulocitos y macrófagos), CFU-Meg (megacariocitos), BFU-E (eritrocitos) y CFU-E (eritrocitos). Después de una proliferación considerable, la diferenciación adicional es estimulada por interacciones sinérgicas con factores de crecimiento para cada una de las principales líneas celulares: factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de monocitos y macrófagos (M-CSF), trombopoyetina y eritropoyetina. Cada uno de estos factores también influye en la proliferación, maduración y, en algunos casos, la función de la línea celular derivada (cuadro 37-1).

Cuadro 37-1

Factores de crecimiento hematopoyético.

ERITROPOYETINA (EPO)
- Estimula la proliferación y maduración de los progenitores eritroides inducidos para aumentar la producción de eritrocitos.

FACTOR DE CÉLULAS MADRE (SCF, ligando c-kit, factor de Steel) y LIGANDO FLT-3 (FL)
- Actúa de manera sinérgica con una amplia variedad de factores estimulantes de colonias e interleucinas para activar a las células primordiales pluripotentes y comprometidas.
- FL también estimula a las células dendríticas y linfocitos NK (respuesta antitumoral).
- El SCF también estimula a los mastocitos y melanocitos.

INTERLEUCINAS

IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11
- Actúan de manera sinérgica entre sí y con SCF, GM-CSF, G-CSF y EPO para estimular el crecimiento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E y CFU-Meg.
- Muchas funciones inmunitarias, incluida la estimulación del crecimiento de células B y linfocitos T.

IL-5
- Controla la supervivencia y diferenciación de los eosinófilos.

IL-6
- La IL-6 estimula la proliferación de las células del mieloma humano.
- La IL-6 e IL-11 estimulan a BFU-Meg para incrementar la producción de plaquetas.

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12
- Estimulan el crecimiento y función de los linfocitos T, células B, células NK y monocitos.
- Estimulación concomitante de células B, T y LAK.

IL-8 e IL-10
- Numerosas actividades inmunitarias que comprenden las funciones de las células B y T.
- La IL-8 actúa como factor quimiotáctico para basófilos y neutrófilos.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS-MACRÓFAGOS (GM-CSF)
- Actúa en forma sinérgica con SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular la CFU-GM y CFU-Meg y aumentar la producción de neutrófilos y monocitos.
- Con EPO puede inducir la formación de BFU-E.
- Intensifica la migración, fagocitosis, producción de superóxido y toxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos de los neutrófilos, monocitos y eosinófilos.
- Previene la proteinosis alveolar.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF)
- Estimula la CFU-G para aumentar la producción de neutrófilos.
- Intensifica las actividades fagocíticas y citotóxicas de neutrófilos.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MONOCITOS/MACRÓFAGOS (M-CSF, CSF-1)
- Estimula la CFU-M para aumentar a los precursores de monocitos.
- Activa e intensifica la función de monocitos/macrófagos.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF)
- Estimula la CFU-M para aumentar a los precursores de monocitos/ macrófagos.
- Actúa en concierto con los tejidos y otros factores de crecimiento para determinar la proliferación, diferenciación y supervivencia de diversas células del sistema mononuclear fagocítico.

TROMBOPOYETINA (TPO, ligando *Mpl*)
- Estimula la autorrenovación y expansión de las células madre hematopoyéticas.
- Estimula la diferenciación de las células primordiales en progenitores de megacariocitos.
- Estimula de manera selectiva la megacariocitopoyesis para incrementar la producción de plaquetas.
- Actúa en forma sinérgica con otros factores de crecimiento, en particular IL-6 e IL-11.

BFU, unidad formadora de colonias eritroaceleradoras; CFU, unidad formadora de colonias; E, eritrocito; G, granulocito; M, macrófago; Meg, megacariocito; células NK, linfocitos citotóxicos; células LAK, linfocito agresor activado por linfocina.

a menudo en pacientes con insuficiencia renal. La eritropoyesis está controlada por un sistema de retroalimentación en el que un sensor en los riñones detecta los cambios en el suministro de oxígeno para modular la secreción de eritropoyetina. Ahora ya se comprende el mecanismo sensor en el plano molecular.

El *factor inducible por hipoxia* (*hypoxia-inducible factor*, HIF-1), un factor de transcripción heterodimérico (HIF-1α y HIF-1β), intensifica la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia, como el factor de crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina. El HIF-1α es lábil por su hidroxilación prolil, con poliubicuitinación y degradación

subsiguientes, asistido por la *proteína de Von Hippel-Lindau* (VHL). Durante estados de hipoxia es inactiva la hidroxilasa de prolil y permite la acumulación de HIF-1α y la activación de la expresión de eritropoyetina, que a su vez estimula una expansión rápida de progenitores eritroides. La modificación específica de la VHL conduce a una alteración en la detección de O_2, caracterizada por valores constitutivamente altos de HIF-1α y eritropoyetina, con una policitemia resultante.

La eritropoyetina se expresa sobre todo en células intersticiales peritubulares del riñón; contiene 193 aminoácidos, de los cuales se segmentan los primeros 27 durante la secreción. La hormona final está altamente glucosilada y su masa molecular tiene alrededor de ~ 30 kDa. Después de secretarse, la eritropoyetina se une a un receptor de membrana en progenitores eritroides comprometidos en la médula y se interioriza. Cuando hay anemia o hipoxemia, aumenta con rapidez la síntesis 100 veces o más, se incrementan los valores séricos de eritropoyetina y se estimulan notablemente la supervivencia, proliferación y maduración de células progenitoras de médula ósea. Este ciclo de retroalimentación con ajuste fino puede alterarse en la enfermedad renal, daño de la médula ósea y deficiencia de hierro o alguna vitamina esencial. En una infección o inflamación, las citocinas inflamatorias suprimen la secreción de eritropoyetina, el aporte de hierro y la proliferación de progenitores, pero ello sólo explica parte de la anemia resultante; la interferencia con el metabolismo del hierro también es una acción de los efectos de los mediadores inflamatorios en la proteína hepática *hepcidina*.

PRESENTACIONES. Existen presentaciones de eritropoyetina humana recombinante (*epoetina* α), disponibles en frasco ámpula para un solo uso con 2 000 a 40 000 U/ml para administración intravenosa o subcutánea. Cuando se inyecta por vía intravenosa, la epoetina α se elimina del plasma con una semivida de 4 a 8 h. Sin embargo, el efecto en las células progenitoras de médula ósea dura mucho más y una dosis semanal puede ser suficiente para obtener una respuesta adecuada. Una nueva proteína estimulante de la eritropoyesis, la darbepoetina α, se aprobó para uso clínico en pacientes con indicaciones similares a las de la epoetina α. Es una forma de eritropoyetina con modificaciones genéticas en la que se mutaron cuatro aminoácidos para agregar cadenas laterales de carbohidratos adicionales durante su síntesis, lo que prolonga la supervivencia en la circulación del fármaco hasta 24 a 26 h. En 2012 se aprobó otro péptido estimulante de la eritropoyesis, peginesatida, para el tratamiento de la anemia secundaria a la nefropatía crónica. Los informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves y anafilaxia obligaron al retiro del mercado del fármaco.

La eritropoyetina humana recombinante (*epoetina α*) es casi idéntica a la hormona endógena. El patrón de modificación de carbohidratos de la epoetina α difiere un poco de la proteína nativa, pero esta diferencia no parece alterar la cinética, potencia o reactividad inmunitaria del fármaco. Las pruebas modernas permiten detectar estas diferencias y por lo tanto identificar a los atletas que utilizan el producto recombinante como "dopaje sanguíneo".

USOS TERAPÉUTICOS, VIGILANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS. La terapéutica con eritropoyetina recombinante, aunada al consumo adecuado de hierro, puede ser muy eficaz en varias anemias, en especial las que se acompañan de una respuesta eritropoyética deficiente. La epoetina α es eficaz en el tratamiento de anemias relacionadas con operaciones, sida, quimioterapia del cáncer, premadurez y ciertos padecimientos inflamatorios crónicos. La darbepoetina α también está aprobada para utilizarse en individuos con anemia relacionada con enfermedades renales crónicas.

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede presentarse una carencia absoluta o funcional de hierro. Es probable que esta última (es decir, valores de ferritina normales, pero saturación de transferrina baja) sea efecto de una incapacidad para desplazar los depósitos con la rapidez suficiente para posibilitar el incremento de la eritropoyesis. Se recomienda el tratamiento con complementos de hierro en todos los sujetos cuya ferritina sérica sea < 100 μg/L o su saturación de transferrina sérica < 20%. Durante el tratamiento inicial y después de cualquier ajuste posológico, se determina el hematócrito una vez a la semana (pacientes infectados con VIH y con cáncer) o dos veces a la semana (enfermos con insuficiencia renal) hasta que se estabiliza en los límites deseados y se establece la dosis de mantenimiento; a continuación se vigila el hematócrito a intervalos regulares. Si aumenta más de cuatro puntos en cualquier periodo de dos semanas, es necesario disminuir la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis y la semivida de los eritrocitos, los cambios en el hematócrito tardan alrededor de dos a seis semanas en relación con los ajustes de las dosis. Cuando la hemoglobina (Hb) se incrementa más de 1 g/dl en cualquier periodo de dos semanas, es necesario reducir la dosis de darbepoetina por la relación de un ritmo excesivo de aumento de la Hb con episodios cardiovasculares adversos.

Durante la hemodiálisis, los enfermos que reciben epoetina α o darbepoetina tal vez requieran mayor anticoagulación. El riesgo de incidentes trombóticos es más alto en adultos con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva que reciben epoetina α con la finalidad de alcanzar un hematócrito normal (42%) que en sujetos en los que se busca un hematócrito menor de 30%. El uso de ESA se vincula con tasas más elevadas de recurrencia de cáncer y menor supervivencia en estudios con pacientes a los que se administran los fármacos para anemia inducida por cáncer o quimioterapia. El efecto colateral más frecuente de la epoetina α es la agravación de la hipertensión, que ocurre en 20 a 30% de los pacientes y casi siempre se acompaña de un incremento rápido del hematócrito. Los ESA no deben emplearse en personas con hipertensión preexistente descontrolada. Es probable que los pacientes necesiten el inicio o el incremento del tratamiento antihipertensivo. Hay notificaciones de encefalopatía hipertensiva y convulsiones en individuos con insuficiencia renal crónica tratados con epoetina α. También se han informado cefalea,

taquicardia, edema, disnea, náusea, vómito, diarrea, sensación punzante en el sitio de aplicación y síntomas gripales (p. ej., artralgias y mialgias) durante el tratamiento con epoetina α.

Anemia por insuficiencia renal crónica. Los pacientes con anemia secundaria a una afección renal crónica son enfermos ideales para el tratamiento con epoetina α. La respuesta en individuos en prediálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis depende de la gravedad de la insuficiencia renal, la dosis y vía de administración de la eritropoyetina y la disponibilidad de hierro. Es preferible la administración subcutánea porque la absorción es más lenta y se reduce 20 a 40% la cantidad de fármaco necesaria. La dosis de epoetina α debe ajustarse para obtener un aumento gradual del hematócrito durante un periodo de dos a cuatro meses hasta un hematócrito final de 33 a 36%. El tratamiento hasta un valor de hematócrito > 36% no se recomienda.

Las dosis iniciales de epoetina α en los enfermos son de 80 a 120 U/kg por vía subcutánea, tres veces a la semana. La dosis de mantenimiento final de epoetina α puede variar de tan poco como 10 U/kg a > 300 U/kg con una dosis promedio de 75 U/kg, tres veces a la semana. Los niños < 5 años suelen necesitar dosis más altas. Es común la resistencia al tratamiento en sujetos que desarrollan una enfermedad inflamatoria o carencia de hierro de tal manera que es esencial vigilar de cerca la salud general y el estado del hierro. Las causas menos comunes de resistencia incluyen pérdida oculta de sangre, déficit de ácido fólico, deficiencia de carnitina, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio y osteítis fibrosa quística secundaria a hiperparatiroidismo. La darbepoetina α está aprobada para utilizarse en individuos con anemia secundaria a una enfermedad renal crónica. La dosis de inicio que se recomienda es de 0.45 μg/kg por vía intravenosa o subcutánea una vez a la semana, con ajuste acorde a la respuesta. Como en el caso de la epoetina α, tienden a presentarse efectos secundarios cuando aumenta con rapidez la concentración de Hb de los pacientes; se considera seguro un incremento menor de 1 g/dl cada dos semanas.

Anemia en pacientes con sida. Está aprobada la terapéutica con epoetina α para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en especial los que se tratan con zidovudina. Por lo regular se observan respuestas excelentes en enfermos con anemia inducida por zidovudina con dosis de 100 a 300 U/kg, por vía subcutánea tres veces a la semana.

Anemias relacionadas con cáncer. El tratamiento con epoetina α, 150 U/kg tres veces a la semana o 450 a 600 U/kg una vez a la semana, puede reducir las necesidades de transfusiones en enfermos con cáncer que reciben quimioterapia. Los lineamientos terapéuticos recomiendan el uso de epoetina α en personas con anemia por quimioterapia cuando la concentración de hemoglobina es menor de 10 g/dl; la decisión de tratar la anemia menos grave (Hb, 10 a 12 g/dl) se basa en las circunstancias clínicas. Para la anemia relacionada con tumores malignos, los lineamientos apoyan el uso de eritropoyetina recombinante en pacientes con síndrome mielodisplásico de grado bajo. Una concentración baja de eritropoyetina sérica inicial ayuda a predecir la respuesta; es improbable que la mayoría de los enfermos con concentraciones sanguíneas > 500 IU/L responda a cualquier dosis del fármaco. En casi todos los pacientes tratados con epoetina α la anemia y su sensación de bienestar mejoran.

Los informes recientes de casos sugieren un efecto directo de la epoetina α y la darbepoetina α en la estimulación de los linfocitos tumorales. Un metaanálisis de un gran número de pacientes y estudios clínicos calculan que el riesgo es ~10% más alto que en pacientes no tratados por cáncer. La FDA evalúa este hallazgo y exige atención cuidadosa.

Cirugía y donación sanguínea autóloga. Se ha utilizado epoetina α en el perioperatorio a fin de tratar la anemia (hematócrito de 30 a 36%) y reducir la necesidad de transfusiones. Los individuos sometidos a procedimientos ortopédicos y cardiacos electivos se tratan en ocasiones con 150 a 300 U/kg de epoetina α una vez al día durante los 10 días antes de la operación, el día de la intervención y durante cuatro días después. Como alternativa, pueden administrarse 600 U/kg los días 21, 14 y siete antes de la intervención, con una dosis adicional el día del procedimiento. La epoetina α también se ha utilizado para mejorar la donación sanguínea autóloga.

Otros usos. La FDA asignó un estado de fármaco huérfano a la epoetina α para el tratamiento de la anemia de la premadurez, infección por VIH y mielodisplasia. En este último caso, incluso las dosis muy altas > 1 000 U/kg dos o tres veces a la semana han tenido éxito limitado. Algunos atletas muy competitivos han consumido epoetina α para aumentar sus concentraciones de hemoglobina (“dopaje sanguíneo”) y mejorar su desempeño. Por desgracia, este mal uso del fármaco ha intervenido en las muertes de varios atletas y se desaconseja.

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES

Los factores de crecimiento mieloides son glucoproteínas que estimulan la proliferación y diferenciación de uno o más linajes celulares mieloides. Se han producido formas recombinantes de varios factores de crecimiento, incluidos el factor estimulante de colonias (CSF) de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), G-CSF, IL-3, M-CSF o CSF-1 y factor de células madre (SCF, *stem cell factor*) (cuadro 37-1).

Los factores de crecimiento mieloide los producen en forma natural varias células diferentes, entre ellas fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y linfocitos T (figura 37-2). Son activos a concentraciones muy bajas y actúan a través de receptores de membrana de la superfamilia de receptores de citocinas para activar la vía de transducción de

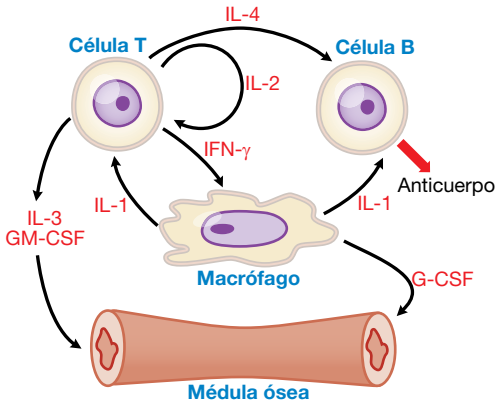


Figura 37-2 *Interacciones entre citocinas y células.* Los macrófagos, las linfocitos T y B y las células madre de la médula interactúan *a través* de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferón]-,γGM-CSF y G-CSF) en respuesta a un reto bacteriano o un antígeno extraño. Véase el cuadro 37-1 para las actividades funcionales de las diversas citocinas.

señal JAK/STAT. El GM-CSF puede estimular la proliferación, diferenciación y función de varios linajes de células mieloides (figura 37-1). Tiene efecto sinérgico con otros factores de crecimiento, incluidos la eritropoyetina, en el BFU. El GM-CSF estimula el CFU de granulocitos (G)/eritrocitos (E)/monocitos (M)/megacariocitos (Meg) [CFU-GEMM], CFU-GM, CFU-M, CFU-E y CFU-Meg para aumentar la producción celular. El GM-CSF también intensifica la migración, fagocitosis, síntesis de superóxido y toxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos de los neutrófilos, monocitos y eosinófilos.

La actividad del G-CSF se limita a los neutrófilos y sus progenitores, y estimula su proliferación, diferenciación y función. Actúa sobre todo en la CFU-G, aunque también puede tener un papel sinérgico con IL-3 y GM-CSF para estimular a otras líneas celulares. El G-CSF intensifica las actividades fagocítica y citotóxica de los neutrófilos; también reduce la inflamación porque inhibe la IL-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón γ. Además, el G-CSF moviliza a las células hematopoyéticas primitivas, incluidas las células madre hematopoyéticas, de la médula ósea hacia la sangre periférica. Esta observación transformó la práctica del trasplante de células primordiales, de manera que > 90% de todos estos procedimientos ahora usa células madre de sangre periférica movilizadas con G-CSF como producto donador.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS (GM-CSF). El GM-CSF humano recombinante (*sargramostim*) es una glucoproteína de 127 aminoácidos. El principal efecto terapéutico del sargramostim es la estimulación de la mielopoyesis.

La aplicación clínica inicial del sargramostim tuvo lugar en pacientes de trasplante de médula ósea autóloga. Al acortar la duración de la neutropenia, se redujo de manera considerable la morbilidad por el trasplante sin un cambio de la supervivencia a largo plazo ni el riesgo de inducir una recaída temprana del proceso maligno. Es menos claro el papel de la terapéutica con GM-CSF en el trasplante alogénico. Su efecto en la recuperación de neutrófilos es menos intenso en personas que reciben tratamiento profiláctico para enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Sin embargo, puede mejorar la supervivencia en pacientes de trasplante con fracaso temprano del injerto. Se ha utilizado asimismo para desplazar células progenitoras $CD34^+$ a fin de reunir células madre de sangre periférica para trasplante después de la quimioterapia mieloablativa. El sargramostim también se administra para acortar el periodo de neutropenia y reducir la morbilidad en personas que reciben quimioterapia intensiva para cáncer. De igual modo, estimula la mielopoyesis en algunos enfermos con neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica o neutropenia relacionada con el sida.

El sargramostim se administra por inyección subcutánea o intravenosa lenta en dosis de 125 a 500 μg/m^2/día. Después de la inyección subcutánea aumentan con rapidez los valores de GM-CSF en plasma y a continuación declinan con una semivida de 2 a 3 h. Cuando se administra por vía intravenosa casi siempre se mantiene la infusión por 3 a 6 h. Con el inicio del tratamiento, hay una disminución transitoria del recuento absoluto de leucocitos secundaria a marginación y secuestro en los pulmones. Ello va seguido de un incremento bifásico de la cifra de leucocitos dependiente de la dosis en los siete a 10 días siguientes. Una vez que se descontinúa el compuesto, regresa el recuento de leucocitos a los valores basales en el transcurso de dos a 10 días. Cuando el GM-CSF se administra en menores dosis, la respuesta principal es neutrofílica, mientras que la monocitosis y la eosinofilia se observan con dosis más altas. Después del trasplante de células madre hematopoyéticas o la quimioterapia intensiva se administra sargramostim de

forma diaria durante el periodo de neutropenia máxima hasta que se observa un aumento sostenido de la cifra de granulocitos. Son esenciales biometrías hemáticas frecuentes a fin de evitar un aumento excesivo del recuento de granulocitos. Las dosis más elevadas se acompañan de efectos secundarios más intensos, entre ellos dolor óseo, malestar, síntomas parecidos a influenza, fiebre, diarrea, disnea y exantema. En sujetos sensibles se observa una reacción aguda a la primera dosis, caracterizada por rubor, hipotensión, náusea, vómito y disnea, con descenso de la saturación arterial de oxígeno debido al secuestro de granulocitos en la circulación pulmonar. Con la administración prolongada, algunos enfermos pueden presentar un síndrome de escape capilar, con edema periférico y derrames pleurales y epicárdico. Otros efectos secundarios importantes incluyen arritmias supraventriculares transitorias, disnea y aumento de la creatinina sérica, bilirrubina y enzimas hepáticas.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF). El G-CSF humano recombinante *filgastrim* es una glucoproteína de 175 aminoácidos. Su principal acción es la estimulación de CFU-G para incrementar la producción de neutrófilos (figura 37-1).

El filgastrim es eficaz en el tratamiento de la neutropenia grave después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y la quimioterapia del cáncer en dosis altas. Al igual que el GM-CSF, el filgastrim acorta el periodo de neutropenia grave y reduce la morbilidad secundaria a infecciones bacterianas y micóticas. El G-CSF también es eficaz en el tratamiento de neutropenias congénitas graves. El tratamiento con filgastrim suele mejorar el recuento de neutrófilos en algunos individuos con mielodisplasia o daño medular (p. ej., anemia aplásica moderadamente grave o infiltración tumoral de la médula). También puede revertir de manera parcial o total la neutropenia de personas con sida que reciben zidovudina. El filgastrim se utiliza de manera sistemática en sujetos sometidos a recolección de células madre periféricas (PBSC) para trasplante de células madre. Promueve la liberación de células progenitoras $CD34^+$ de la médula y reduce el número de recolecciones necesarias para trasplante. La movilización de células madre hacia la circulación inducida por G-CSF se ha recomendado como una opción para reparar otros órganos dañados en los que puede participar la PBSC.

El filgastrim se administra por inyección subcutánea o infusión intravenosa durante 30 min cuando menos en dosis de 1 a 20 μg/kg/día. La dosis habitual de inicio en un enfermo que recibe quimioterapia mielosupresora es de 5 μg/kg/día. La distribución y el ritmo de depuración del plasma ($t_{1/2}$ de 3.5 h) son similares con ambas vías de administración. Del mismo modo que la terapéutica con GM-CSF, la administración diaria de filgastrim después del trasplante de células madre hematopoyéticas o la quimioterapia para cáncer intensiva aumenta la producción de granulocitos y acorta el periodo de neutropenia grave. Es necesario obtener con frecuencia biometrías hemáticas a fin de determinar la eficacia del tratamiento y guiar los ajustes posológicos. En individuos que reciben quimioterapia mielosupresora e intensiva para cáncer quizá sea necesario administrar de forma diaria G-CSF durante 14 a 21 días o más tras corregir la neutropenia. Las reacciones adversas al filgastrim incluyen dolor óseo leve a moderado en pacientes que reciben dosis altas durante un periodo prolongado, reacciones cutáneas locales consecutivas a la inyección subcutánea y vasculitis necrosante cutánea rara. Los enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas producidas por *Escherichia coli* no deben recibir el fármaco. En estos enfermos se ha observado asimismo esplenomegalia leve a moderada.

Ya se cuenta con el G-CSF humano recombinante pegilado *pegfilgrastim*. Se reduce al mínimo la depuración de pegfilgrastim por filtración glomerular, tras determinar en consecuencia que la principal vía de eliminación es la depuración mediada por neutrófilos. Como resultado, es más prolongada la semivida circulante de pegfilgrastim que la del filgastrim, lo cual posibilita una acción más sostenida y su administración menos frecuente. La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg por vía subcutánea.

FACTORES DE CRECIMIENTO TROMBOPOYÉTICOS

INTERLEUCINA-11. La interleucina-11 es una citocina que estimula la hematopoyesis, el crecimiento de células epiteliales intestinales y la osteoclastogénesis e inhibe la adipogénesis. La IL-11 mejora la maduración *in vitro* de megacariocitos. La IL-11 recombinante humana *oprelvekina* induce una respuesta trombopoyética en cinco a nueve días cuando se administra todos los días a sujetos normales.

El fármaco se administra en dosis de 25 a 50 μg/kg al día por vía subcutánea, con $t_{½}$ ~ 7 h. La oprelvekina está aprobada para uso en pacientes sometidos a quimioterapia por afecciones malignas no mieloides y que presentan trombocitopenia grave (recuento de plaquetas < 20 000/μL) y se administra hasta que la cifra de plaquetas es mayor de 100 000/μL. Las principales complicaciones del tratamiento son retención de líquidos y síntomas cardiacos adjuntos, como taquicardia, palpitaciones, edema y acortamiento de la respiración; es una preocupación importante en sujetos de edad avanzada y suele requerirse tratamiento concomitante con diuréticos. También se han observado visión borrosa, exantema o eritema en el sitio de inyección y parestesias.

TROMBOPOYETINA. La trombopoyetina es una glucoproteína producida por el hígado, células del estroma medular y muchos otros órganos y es el principal regulador de la producción de plaquetas. Se han desarrollado dos formas de trombopoyetina recombinante para uso clínico. La primera es una forma trun-

ca de la proteína nativa, llamada *factor recombinante de crecimiento y desarrollo de megacariocitos humanos* (rHuMGDF) que se modifica de manera covalente con polietilenglicol para aumentar su semivida circulatoria. La segunda es el polipéptido de longitud completa llamado *trombopoyetina recombinante humana* (rHuTPO).

En estudios clínicos, ambos fármacos son seguros, pero los datos sobre la eficacia son variables. Debido a algunas preocupaciones que incluyen la inmunogenicidad de estos fármacos, se realizan esfuerzos para desarrollar moléculas pequeñas que simulen la trombopoyetina recombinante. Dos de estos compuestos tienen la aprobación de la FDA para usarlos en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) que no respondieron a los tratamientos convencionales. El *romiplostim* contiene cuatro copias de un pequeño péptido que se une con gran afinidad al receptor de trombopoyetina, injertado en la estructura de la inmunoglobulina. El romiplostim es seguro y eficaz en pacientes con ITP. El fármaco se administra cada semana por inyección subcutánea, se inicia con una dosis de 1 µg/kg y se titula a un máximo de 10 µg/kg hasta alcanzar recuentos de plaquetas mayores de 50 000/µl. El *eltrombopag* es una molécula pequeña que es agonista del receptor para trombopoyetina; se administra por vía oral; la dosis inicial recomendada es de 50 mg/día y se titula hasta 75 mg según sea la respuesta plaquetaria.

Fármacos eficaces en anemias ferroprivas y de otras anemias hipocrómicas

HIERRO Y SALES DE HIERRO

La carencia de hierro es la causa nutricional más común de anemia en el hombre. Puede resultar del consumo inadecuado de hierro, absorción deficiente, pérdida de sangre o un requerimiento mayor, como en el embarazo. Cuando es grave, da lugar a una anemia hipocrómica y microcítica característica. Además de su participación en la hemoglobina, el hierro también es un componente esencial de la mioglobina, enzimas hem (p. ej., citocromos, catalasa y peroxidasa), y las enzimas metaloflavoproteína (p. ej., xantina oxidasa y glicerofosfato α oxidasa). La carencia de hierro puede afectar el metabolismo muscular independiente del efecto de la anemia en el aporte de O_2, tal vez debido a una disminución de la actividad de enzimas mitocondriales dependientes de hierro. La carencia de hierro se ha acompañado asimismo de problemas conductuales y del aprendizaje en niños, anormalidades en el metabolismo de catecolaminas y deterioro de la producción de calor.

METABOLISMO DEL HIERRO. El depósito corporal de hierro se divide entre los compuestos esenciales que contienen hierro y el exceso de hierro, que se conserva depositado (cuadro 37-2).

La *hemoglobina* (Hb) domina la fracción esencial. Cada molécula de Hb contiene cuatro átomos de hierro, lo que representa 1.1 mg (20 µmol) de hierro/ml de eritrocitos. Otras formas de hierro esencial incluyen la *mioglobina* y diversas enzimas hem y no hem dependientes de hierro. La *ferritina* es un complejo de depósito de proteína y hierro que existe en moléculas individuales o agregados. La *apoferritina* (MW ~ 450 kDa) está compuesta de 24 subunidades polipéptidas que forman una cubierta externa que rodea una cavidad de depósito para fosfato polinuclear hidratado de óxido férrico. Más de 30% del peso de la ferritina puede ser hierro (4 000 átomos de hierro por molécula de ferritina). Los agregados de ferritina, que se denominan *hemosiderina* y son visibles mediante microscopia de luz, constituyen alrededor de un tercio de los depósitos normales. Los dos sitios predominantes de almacenamiento de hierro son el sistema reticuloendotelial y los hepatocitos.

Cuadro 37-2

Contenido corporal de hierro.

	MG/KG DE PESO CORPORAL	
	VARONES	MUJERES
Hierro esencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina y enzimas	6	5
Hierro almacenado	13	4
Total	50	37

El intercambio interno de hierro se realiza mediante la proteína plasmática *transferrina*, una glucoproteína de 76 kDa con dos sitios de unión para el hierro férrico. El hierro se traslada de la transferrina a los sitios intracelulares mediante los receptores específicos para transferrina en la membrana plasmática. El complejo hierro-transferrina se une con el receptor y el complejo ternario se interioriza mediante fosas cubiertas con clatrina por endocitosis mediada por receptor. Una ATP-asa bombeadora de protones reduce el pH del compartimiento vesicular intracelular (los endosomas) a ~ 5.5. Más tarde, el hierro se disocia y el receptor devuelve la apotransferrina a la superficie celular, donde se libera hacia el ambiente extracelular. Las células regulan su expresión de receptores para transferrina y ferritina intracelular como respuesta al suministro de hierro. La síntesis de receptores para apoferritina y transferrina está regulada después de la trascripción mediante dos proteínas reguladoras del hierro, 1 y 2 (*2-iron-regulating proteins 1 y 2*, IRP1 e IRP2). Estas IRP son proteínas de unión con el RNA citosólico que se unen con elementos reguladores del hierro (IRE, *iron-regulating elements*) presentes en las regiones no traducidas 5′ o 3′ del mRNA que codifica los receptores para apoferritina o transferrina, respectivamente. La unión de estas IRP con el IRE 5′ del IRE de apoferritina reprime la traducción, mientras que la unión con el IRE 3′ de mRNA que codifica los receptores para transferrina intensifica la estabilidad del transcrito, lo que aumenta la síntesis de proteínas.

El flujo de hierro a través del plasma es de 30 a 40 mg/día en adultos (~ 0.46 mg/kg de peso corporal). La principal circulación interna del hierro incluye el eritrón y células reticuloendoteliales (figura 37-3). Alrededor de 80% del hierro del plasma pasa a la médula eritroide para incluirse en nuevos eritrocitos, que normalmente circulan alrededor de 120 días antes de que el sistema reticuloendotelial los catabolice. En ese momento regresa de inmediato al plasma una porción del hierro unido a la transferrina, en tanto que otra parte se incorpora en los depósitos de ferritina de las células reticuloendoteliales y vuelve a la circulación en forma más gradual. En anormalidades de la maduración de eritrocitos, la porción predominante de hierro asimilada por la médula eritroide puede localizarse con rapidez en las células reticuloendoteliales a medida que se destruyen los precursores defectuosos de eritrocitos; ello se denomina *eritropoyesis ineficaz*. El ritmo de recambio de hierro en el plasma puede reducirse a la mitad o más con la aplasia de eritrocitos; todo el hierro se dirige a los hepatocitos para depósito.

El cuerpo humano conserva muy bien sus reservas de hierro. Los varones sanos sólo pierden 10% del total cada año (es decir, ~ 1 mg/día). Dos tercios de este hierro se excretan por el tubo digestivo como eritrocitos extravasados, hierro en la bilis y hierro en las células mucosas exfoliadas. El otro tercio se explica por pequeñas cantidades de hierro en la piel descamada y la orina. Existen pérdidas adicionales en las mujeres por la menstruación. Aunque la pérdida promedio en las mujeres menstruantes es ~0.5 mg por día, 10% de ellas pierde > 2 g al día. El embarazo y la lactancia imponen un requerimiento aún mayor de hierro (cuadro 27-3). Otras causas de pérdida de hierro incluyen donación sanguínea, el uso de antiinflamatorios que causan hemorragia en la mucosa gástrica y la enfermedad gastrointestinal (GI) acompañada de hemorragia.

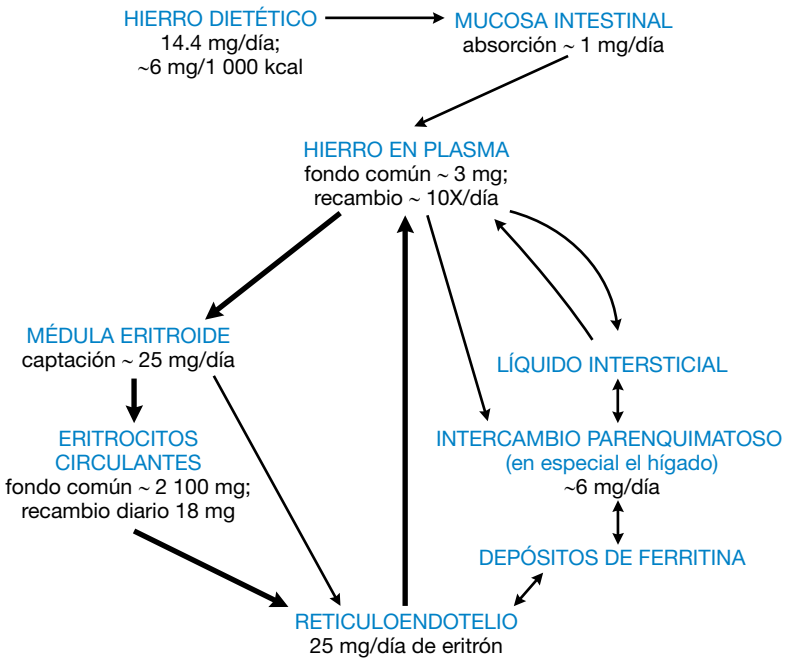


Figura 37-3 *Metabolismo del hierro en el hombre (se omitió la excreción).*

Cuadro 37-3

Necesidades de hierro en el embarazo.

	PROMEDIO (mg)	LÍMITES (mg)
Pérdida externa de hierro	170	150 a 200
Expansión de la masa eritrocítica	450	200 a 600
Hierro fetal	270	200 a 370
Hierro en la placenta y el cordón	90	30 a 170
Pérdida de sangre en el parto	150	90 a 310
Requerimiento total[a]	980	580 a 1 340
Costo del embarazo[b]	680	440 a 1 050

[a] No se incluye la hemorragia en el parto.
[b] Pérdida de hierro por la madre; no se incluye la expansión de la masa eritrocítica.
Fuente: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968;203:407-412. Usado con autorización. Copyright © 1968 American Medical Association. Derechos reservados.

Las pérdidas fisiológicas limitadas de hierro señalan la importancia principal de la absorción para determinar el contenido corporal de hierro. Después de la acidificación y la digestión parcial del alimento en el estómago, el hierro se presenta a la mucosa intestinal como hierro inorgánico o hierro hem. Una ferrirreductasa, el citocromo duodenal B (Dcytb), situado en la superficie luminal de las células absorbentes del duodeno y la parte proximal del intestino delgado, reduce el hierro a su estado ferroso, que es el sustrato para el *transportador de metales divalentes 1 (ion)* (DMT1). El DMT1 transporta el hierro a la membrana basolateral, donde es captado por otro transportador, la *ferroportina* (Fpn; SLC40A1) y luego se oxida de nueva cuenta hasta Fe^{3+}, sobre todo por acción de la *hefaestina* (Hb; HEPH), una ferroxidasa transmembrana dependiente de cobre. La apo-transferrina (Tf) se une con el Fe^{3+} oxidado resultante.

NECESIDADES DE HIERRO Y DISPONIBILIDAD DEL HIERRO DIETÉTICO. Los varones adultos deben absorber sólo 13 μg de hierro/kg de peso corporal al día (~ 1 mg/día), mientras que las mujeres menstruantes requieren ~ 21 μg/kg (~ 1.4 mg) al día. En los últimos dos trimestres de embarazo, los requerimientos aumentan a ~ 80 μg/kg (5 a 6 mg) al día; los lactantes tienen requerimientos semejantes por su rápido crecimiento (cuadro 37-4).

La diferencia entre el suministro dietético y los requerimientos se refleja en el tamaño de las reservas de hierro, que son bajas o nulas cuando el equilibrio de este mineral es precario, y altas cuando el balance es favorable. En lactantes

Cuadro 37-4

Necesidades diarias de absorción de hierro.

PACIENTE	REQUERIMIENTO DE HIERRO (μg/kg)	HIERRO DISPONIBLE En una dieta mala y una buena (μg/kg)	FACTOR DE SEGURIDAD: HIERRO DISPONIBLE/ REQUERIMIENTO
Lactante	67	33 a 66	0.5 a 1
Niño	22	48 a 96	2 a 4
Adolescente (varón)	21	30 a 60	1.5 a 3
Adolescente (mujer)	20	30 a 60	1.5 a 3
Adulto (varón)	13	26 a 52	2 a 4
Adulto (mujer)	21	18 a 36	1 a 2
Mitad a finales del embarazo	80	18 a 36	0.22 a 0.45

Las cifras de las columnas 2 y 3 se refieren a la absorción de hierro en el tubo digestivo en μg/kg de peso corporal. Como se indica en la figura 37-3, de los 14.4 mg de hierro dietético presentados al tubo digestivo cada día, sólo se absorbe ~ 1 mg. Véase el texto respecto de los factores que influyen en la absorción del hierro y la absorción diferencial del hierro hem frente al hierro no hem.

después del tercer mes de edad y en las mujeres embarazadas después del primer trimestre, las reservas de hierro son insignificantes. Las mujeres menstruantes tienen casi un tercio de hierro almacenado respecto de los varones adultos (cuadro 37-2).

Aunque el contenido de hierro de la dieta es considerable, la disponibilidad de hierro en los alimentos tiene una importancia nutricional mayor. El hierro hem, que sólo constituye un 6% del hierro de la dieta, está mucho más disponible y se absorbe de manera independiente de la composición de la dieta; representa 30% del hierro absorbido. La fracción no hem es con mucho la mayor cantidad de hierro de la dieta que consumen los individuos de escasos recursos. En una dieta vegetariana se absorbe muy mal el hierro no hem por la acción inhibidora de varios componentes de la dieta, en particular el fosfato. El ácido ascórbico y la carne facilitan la absorción de hierro no hem. En países desarrollados, la dieta del adulto normal contiene ~ 6 mg de hierro por cada 1 000 calorías, lo que aporta una ingestión diaria promedio para los varones adultos de 12 a 20 mg, y para las mujeres adultas de 8 a 15 mg. Los alimentos ricos en hierro (> 5 mg/100 g) incluyen vísceras como el hígado y el corazón, levadura de cerveza, germen de trigo, yema del huevo, ostiones y ciertos frijoles deshidratados y frutas; los alimentos bajos en hierro (< 1 mg/100 g) incluyen la leche y productos lácteos, así como la mayoría de los vegetales que no son verdes. El hierro también puede agregarse por la cocción en ollas de este metal. Al valorar la ingestión de hierro dietético, es importante considerar no sólo la cantidad de hierro que se ingiere, sino su biodisponibilidad.

DEFICIENCIA DE HIERRO. La prevalencia de la anemia ferropénica en Estados Unidos es de 1 a 4% y depende del estado económico de la población. En los países en desarrollo, puede encontrarse hasta en 20 a 40% de los lactantes y embarazadas. El equilibrio de hierro ha mejorado como resultado de la costumbre de enriquecer la harina, el uso de fórmulas enriquecidas con hierro para lactantes y la prescripción de suplementos de hierro medicinales durante el embarazo.

La anemia ferropriva resulta del consumo dietético inadecuado de hierro para satisfacer los requerimientos normales (carencia nutricional de hierro), pérdida de sangre o interferencia con absorción de hierro. La deficiencia de hierro más grave casi siempre es resultado de la pérdida sanguínea, ya sea por el tubo digestivo o, en las mujeres, por el útero. Por último, el tratamiento de pacientes con eritropoyetina puede causar una deficiencia funcional de hierro. La deficiencia de hierro en lactantes y niños pequeños puede ocasionar trastornos conductuales y afectar el desarrollo, lo cual no siempre es reversible. La carencia de hierro en niños también puede originar un riesgo mayor de toxicidad por plomo secundaria a pica y un incremento de la absorción de metales pesados. Los prematuros y lactantes con peso bajo al nacer tienen un riesgo mayor de carencia de hierro, en especial si no reciben lactancia materna, una fórmula enriquecida con hierro, o ambos. Después de los dos o tres años de edad declina el requerimiento de hierro hasta la adolescencia, cuando el crecimiento rápido combinado con hábitos dietéticos irregulares incrementa de nueva cuenta el riesgo de carencia de hierro. Las niñas adolescentes tienen un riesgo mayor; el consumo dietético de hierro de la mayoría de las niñas de 11 a 18 años de edad es insuficiente para satisfacer sus requerimientos.

TRATAMIENTO DE LA CARENCIA DE HIERRO

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES. La respuesta de la anemia ferropriva al tratamiento con hierro se modifica por varios factores que incluyen gravedad en la anemia, capacidad del paciente para tolerar y absorber el hierro medicinal y la presencia de otras enfermedades. La eficacia terapéutica se valora mejor por el incremento resultante del ritmo de producción de eritrocitos. La magnitud de la respuesta de la médula a la terapéutica con hierro es proporcional a la gravedad de la anemia (grado de estimulación de eritropoyetina) y la cantidad de hierro que se proporciona a los precursores medulares.

TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL. La terapéutica de elección en la carencia de hierro es el sulfato ferroso administrado por vía oral. Las sales ferrosas se absorben alrededor de tres veces mejor que las sales férricas. Las variaciones en la sal ferrosa particular tienen un efecto relativamente pequeño en la biodisponibilidad; el sulfato, fumarato, succinato, gluconato, aspartato, otras sales ferrosas y el complejo polisacárido-ferrihidruro se absorben casi en la misma medida.

Otros compuestos de hierro tienen utilidad en la fortificación de los alimentos. El hierro reducido es tan efectivo como el sulfato ferroso, siempre que el material usado tenga partículas pequeñas. La biodisponibilidad del hierro reducido de partículas grandes y las sales de fosfato de hierro es mucho menor. La biodisponibilidad del edetato férrico es adecuada y tiene ventajas para el mantenimiento de la apariencia y sabor normal de los alimentos. La cantidad de hierro en las tabletas es importante. También es esencial que la cubierta de la tableta se disuelva con rapidez en el estómago. Existen presentaciones de liberación tardía, pero su absorción es variable. El ácido ascórbico (200 mg) aumenta la absorción del hierro medicinal al menos en 30%. Sin embargo, la mayor captación se acompaña de una mayor incidencia de efectos colaterales. No se recomiendan las presentaciones que contienen otros compuestos con acción terapéutica, como la vitamina B_{12}, folato o cobalto, porque no es fácil interpretar la respuesta del paciente a la combinación.

La dosis promedio para el tratamiento de la anemia ferropénica es ~ 200 mg de hierro al día (2 a 3 mg/kg), administrada en tres dosis iguales de 65 mg. Los niños que pesan 15 a 30 kg pueden tomar la mitad de la dosis del adulto; los

niños pequeños y los lactantes toleran dosis relativamente grandes de hierro, como 5 mg/kg. Cuando el objetivo es la prevención de la deficiencia de hierro en las embarazadas, son adecuadas las dosis de 15 a 30 mg de hierro al día. La biodisponibilidad de hierro se reduce con alimentos y con el uso concurrente de antiácidos. Para obtener una respuesta rápida o contrarrestar la hemorragia continua, pueden administrarse hasta 120 mg de hierro cuatro veces al día. La duración del tratamiento depende del ritmo de recuperación de la hemoglobina (cuadro 37-5) y el deseo de acumular reservas de hierro.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PRESENTACIONES ORALES DE HIERRO. Los efectos incluyen pirosis, náusea, molestia gástrica y diarrea o estreñimiento. Una buena alternativa consiste en iniciar el tratamiento con una dosis baja y luego aumentarla de manera gradual hasta llegar a la dosis deseada. Sólo las personas con trastornos subyacentes que aumentan la absorción de hierro tienen el peligro de desarrollar sobrecarga de hierro (hemocromatosis).

INTOXICACIÓN CON HIERRO. Grandes cantidades de sales ferrosas son tóxicas, pero rara vez causan mortalidad en adultos. Casi toda la mortalidad ocurre en niños, en particular entre los 12 y 24 meses de edad. Tan poco como 1 a 2 g de hierro pueden causar la muerte, pero en casos letales suelen ingerirse 2 a 10 g. Todas las presentaciones de hierro deben mantenerse en frascos a prueba de niños. Los signos y síntomas de la intoxicación grave pueden aparecer 30 min después de la ingestión o retrasarse varias horas. Incluyen dolor abdominal, diarrea o vómito de material gástrico pardo o sanguinolento que contienen las pastillas. Son muy preocupantes la palidez o cianosis, lasitud, somnolencia, hiperventilación por acidosis y colapso cardiovascular. Si la muerte no ocurre en 6 h, puede haber un periodo transitorio de recuperación aparente, seguido por el deceso en 12 a 24 h. La lesión corrosiva del estómago puede ocasionar estenosis pilórica o cicatrización gástrica. En la valoración del niño con sospecha de haber ingerido hierro puede realizarse una prueba de color para buscar hierro en el contenido gástrico y determinar la concentración de hierro en plasma. Si ésta es < 63 μmol (3.5 mg/L), el niño no se encuentra en peligro inminente. Sin embargo, debe inducirse el vómito cuando hay hierro en el estómago y debe obtenerse una radiografía para evaluar el número de pastillas que permanecen en el intestino delgado (las tabletas de hierro son radiopacas). Cuando la concentración plasmática de hierro es mayor de la capacidad total de unión con hierro (63 μmol; 3.5 mg/L), debe administrarse *deferoxamina* (capítulo 67). La rapidez del diagnóstico y el tratamiento son muy importantes. Con el tratamiento temprano, la mortalidad por intoxicación con hierro puede reducirse de 45 a ~ 1%. La *deferiprona* es un compuesto oral quelante del hierro aprobado para tratar la sobrecarga de hierro causada por transfusiones sanguíneas en pacientes con talasemia.

TRATAMIENTO CON HIERRO PARENTERAL. Cuando fracasa la terapéutica con hierro oral, una alternativa eficaz puede ser la administración parenteral de hierro. Las indicaciones comunes son absorción deficiente de hierro (p. ej., esprue, síndrome de intestino corto), intolerancia grave al hierro oral, complemento sistemático de la nutrición parenteral total y pacientes que reciben eritropoyetina. También se ha proporcionado hierro parenteral a enfermos con carencia de hierro y mujeres embarazadas a fin de formar depósitos de hierro, una conducta que tal vez requeriría meses para obtenerse por vía oral.

La velocidad de respuesta de la hemoglobina depende del balance entre la gravedad de la anemia (el grado del estímulo de eritropoyetina) y el suministro de hierro a la médula ósea por la absorción y las reservas de hierro. Cuando se administra una dosis alta de hierro dextrano a un paciente con anemia grave, la respuesta hemática puede rebasar la que se observa con hierro oral durante una a tres semanas. Sin embargo, después la respuesta no es mejor que la observada con el hierro oral.

El tratamiento con hierro parenteral sólo debe usarse cuando hay una indicación clara, ya que puede haber hipersensibilidad aguda, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides. Otras reacciones al hierro intravenoso incluyen cefalea, malestar, fiebre, linfadenopatía generalizada, artralgias, urticaria y, en algunas personas con artritis reumatoide, exacerbación de la enfermedad. Existen cuatro formulaciones de hierro en Estados Unidos. Son hierro

Cuadro 37-5

Respuesta promedio al hierro oral.

DOSIS TOTAL DE HIERRO (mg/día)	ABSORCIÓN ESTIMADA		AUMENTO DE LA HEMOGLOBINA (g/L de sangre/día)
	%	mg	
35	40	14	0.7
105	24	25	1.4
195	18	35	1.9
390	12	45	2.2

dextrano, gluconato férrico sódico, ferumoxitol y sacarosa de hierro. El ferumoxitol es una nanopartícula de óxido de hierro superparamagnética cubierta con carbohidrato semisintético que se aprobó para el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes con nefropatía crónica. Las indicaciones para las preparaciones de hierro dextrano incluyen tratamiento de cualquier individuo con deficiencia de hierro documentada e intolerancia o falta de respuesta al hierro oral. Las indicaciones para el gluconato férrico y la sacarosa de hierro se limitan a personas con nefropatía crónica.

Hierro dextrano. La inyección de hierro dextrano es una solución de oxihidróxido férrico en complejo con dextrano polimerizado (peso molecular ~ 180 000 Da) que contiene 50 mg/ml de hierro elemental. El uso de hierro dextrano de bajo peso molecular ha reducido la incidencia de toxicidad con respecto a la observada con las preparaciones de alto peso molecular. El hierro dextrano puede administrarse por vía intravenosa (preferida) o intramuscular. Cuando se administra por vía intravenosa en dosis < 500 mg, el complejo de hierro dextrano se elimina de manera exponencial, con semivida plasmática de 6 h. Cuando se administra ≥ 1 g por vía intravenosa como dosis total, la depuración en las células reticuloendoteliales es constante, de 10 a 20 mg/h.

La inyección intramuscular de hierro dextrano sólo debe iniciarse después de una dosis de prueba de 0.5 ml (25 mg de hierro). Si no se observan reacciones adversas, puede proseguirse con las inyecciones. La dosis diaria usual no debe ser mayor de 0.5 ml (25 mg de hierro) en lactantes que pesan menos de 4.5 kg (10 lb), 1 ml (50 mg de hierro) en niños con peso menor de 9 kg (20 lb) y 2 ml (100 mg de hierro) en otros pacientes. Sin embargo, las reacciones locales y la preocupación por el cambio maligno en el sitio de inyección hacen que la administración intramuscular sea inadecuada, salvo cuando la vía intravenosa es inaccesible. El paciente debe observarse en busca de signos de anafilaxia inmediata, y durante una hora después de la inyección para detectar signos de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluidos dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor en la espalda o tórax. También puede haber reacciones de hipersensibilidad tardía, en especial en sujetos con artritis reumatoide o antecedente de alergias. Es posible que haya fiebre, malestar, linfadenopatía, artralgias y urticaria días o semanas después de la inyección, y su duración es prolongada. El hierro dextrano debe usarse con extrema cautela en pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conectivo, y durante la fase aguda de una enfermedad inflamatoria. Una vez que se documenta la hipersensibilidad, el tratamiento con hierro dextrano debe abandonarse. Con múltiples infusiones con dosis totales, como las administradas algunas veces en la pérdida sanguínea crónica GI, pueden ser impresionantes las acumulaciones de las reservas de hierro dextrano que se metaboliza con lentitud en las células reticuloendoteliales. La concentración plasmática de ferritina también puede alcanzar grados de sobrecarga de hierro. Sin embargo, parece prudente omitir el fármaco siempre que la ferritina plasmática ascienda a más de 800 μg/L.

Gluconato férrico sódico. El gluconato férrico sódico es una preparación intravenosa de hierro con peso molecular ~ 295 kDa y osmolalidad de 990 mosm/kg^{-1}. La administración de gluconato férrico en dosis de 62.5 a 125 mg durante la hemodiálisis se relaciona con saturación de transferrina mayor de 100%. A diferencia del hierro dextrano que requiere un procesamiento en los macrófagos que tarda varias semanas, ~ 80% del gluconato férrico de sodio pasa a la transferrina en 24 h. Esta formulación de hierro también posee menor riesgo de inducir reacciones anafilácticas graves que el hierro dextrano.

Sacarosa de hierro. La sacarosa de hierro es un complejo de hidróxido de hierro polinuclear (III) con sacarosa. Después de la inyección intravenosa, el complejo es captado por el sistema reticuloendotelial, donde se disocia en hierro y sacarosa. La sacarosa de hierro casi siempre se administra a diario en cantidades de 100 a 200 mg en un periodo de 14 días hasta una dosis acumulada total de 1 000 mg. Como el gluconato férrico sódico, la sacarosa de hierro parece más tolerable y causar menos episodios adversos que el hierro dextrano. Este compuesto tiene aprobación de la FDA para tratar la deficiencia de hierro en pacientes con nefropatía crónica.

COBRE

El cobre tiene propiedades rédox similares a las del hierro; al mismo tiempo es esencial y potencialmente tóxico para la célula. Las células no tienen cobre libre, sino que lo mantienen almacenado mediante metalotioneínas y se distribuye mediante chaperones especializados a los sitios que utilizan las propiedades de oxidorreducción del cobre.

La carencia de cobre es rara. Incluso en estados clínicos acompañados de hipocupremia (esprue, enfermedad celiaca y síndrome nefrótico), no suelen demostrarse efectos por la carencia del elemento. Se ha descrito anemia por carencia de cobre en personas que se sometieron a cirugía de derivación intestinal, quienes reciben nutrición parenteral, lactantes desnutridos y enfermos que consumen cantidades excesivas de cinc. La deficiencia de cobre interfiere con la absorción de hierro y su liberación de las células reticuloendoteliales. En los humanos, los principales hallazgos son leucopenia, en particular granulocitopenia, y anemia. Las concentraciones de hierro en el plasma son variables y la anemia no siempre es microcítica. Cuando se determina una concentración plasmática baja de cobre en presencia de leucopenia y anemia, es apropiada una prueba terapéutica con cobre. Se han administrado por vía oral dosis diarias hasta de 0.1 mg/kg de sulfato cúprico o pueden añadirse 1 a 2 mg/día a la solución de nutrientes para administración parenteral.

PIRIDOXINA. Los pacientes con anemia sideroblástica hereditaria o adquirida tienen síntesis alterada de la hemoglobina y acumulan hierro en las mitocondrias perinucleares de las células precursoras eritroides, conocidas como sideroblastos anillados. Se ha comprobado el beneficio del tratamiento oral con piridoxina para corregir las anemias

sideroblásticas relacionadas con los fármacos antituberculosis isoniazida y pirazinamida, que actúan como antagonistas de la vitamina B_6. Una dosis diaria de 50 mg de piridoxina corrige por completo el defecto sin interferir con el tratamiento y se recomiendan siempre complementos de piridoxina (capítulo 56). En contraste, si se administra piridoxina a fin de contrarrestar la anormalidad sideroblástica que acompaña a la administración de levodopa, disminuye la eficacia de esta última para controlar la enfermedad de Parkinson. El tratamiento con piridoxina no corrige las anormalidades sideroblásticas que causan el cloramfenicol o el plomo. Los pacientes con anemia sideroblástica idiopática adquirida no responden casi nunca a la piridoxina oral; las pocas personas que tienen al parecer anemia que responde a la piridoxina requieren tratamiento prolongado con dosis grandes de la vitamina, 50 a 500 mg/día.

RIBOFLAVINA. La aparición espontánea en humanos de aplasia eritrocítica debido a deficiencia de riboflavina es muy rara, si existe acaso. Sin embargo, parece razonable incluir riboflavina en el tratamiento nutricional de pacientes con desnutrición grave generalizada.

B_{12}, ácido fólico y tratamiento de anemias megaloblásticas

La vitamina B_{12} y el ácido fólico son vitaminas esenciales; la carencia de cualesquiera de ellas deteriora la síntesis de DNA en cualquier célula en que se efectúe la replicación y división cromosómicas. Debido a que las alteraciones más notables se observan en los tejidos con el mayor índice de recambio celular, el sistema hematopoyético es en especial sensible a las carencias de estas vitaminas.

FUNCIONES METABÓLICAS DE VITAMINA B_{12} Y ÁCIDO FÓLICO. En la figura 37-4 se resumen las principales acciones de la vitamina B_{12} y el ácido fólico en el metabolismo intracelular. La vitamina B_{12} se conserva dentro de las células en dos coenzimas activas: *metilcobalamina* y *desoxiadenosilcobalamina*.

La metilcobalamina (CH_3B_{12}) apoya la reacción de *sintetasa de metionina*, que es esencial para el metabolismo normal del folato. Los grupos metilo a los que contribuyó el metiltetrahidrofolato ($CH_3H_4PteGlu_1$) se utilizan para formar metilcobalamina, que a continuación actúa como un donador del grupo metilo para la conversión de homocisteína en metionina. Esta interacción entre folato y cobalamina es fundamental para la síntesis normal de purinas y pirimidinas y en consecuencia de DNA. La reacción de la sintetasa de metionina tiene a su cargo en gran parte el control del reciclamiento de cofactores de folato; la conservación de la concentración intracelular de folilpoliglutamatos; y, a través de la síntesis de metionina y su producto, *S-adenosilmetionina* (SAM), la conservación de varias reacciones de metilación.

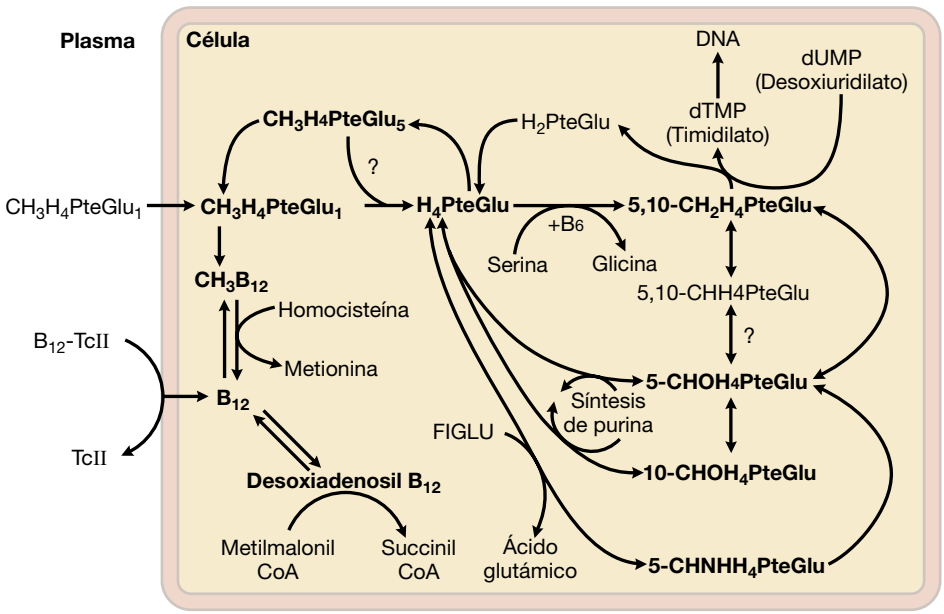


Figura 37-4 *Interrelaciones y funciones metabólicas de la vitamina B_{12} y el ácido fólico.* Véase en el texto la explicación y en la figura 37-5 las estructuras de las diversas coenzimas de folato. FIGLU, ácido formiminoglutámico, que proviene del catabolismo de la histidina; TcII, transcobalamina II; $CH_3H_4PteGlu$, metiltetrahidrofolato.

La desoxiadenosilcobalamina (desoxiadenosil B_{12}) es un cofactor para la enzima *mitocondrial mutasa* que cataliza la isomerización de la l-metilmalonil CoA en succinil CoA, una reacción importante en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Esta reacción no tiene relación directa con las vías metabólicas que incluyen el folato.

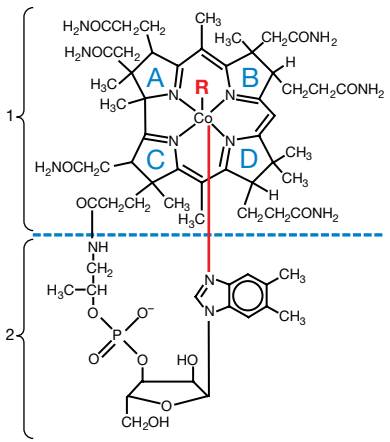
Dado que el metiltetrahidrofolato es el principal congénere del folato que se proporciona a las células, es esencial la transferencia del grupo metilo a la cobalamina para el aporte adecuado de tetrahidrofolato ($H_4PteGlu_1$). Este último es un precursor para la formación de folipoliglutamatos intracelulares; también actúa como receptor de una unidad de un carbono en la conversión de serina en glicina, con la formación resultante de 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-CH_2H_4PteGlu). Este último derivado dona el grupo metileno al desoxiuridilato (dUMP) para la síntesis de timidilato (dTMP), una reacción extremadamente importante en la síntesis de DNA. En el proceso, se convierte el 5,10-CH_2H_4PteGlu en dihidrofolato (H_2PteGlu). A continuación se completa el ciclo por la reducción del H_2PteGlu en H_4PteGlu por la reductasa de dihidrofolato, el paso que es bloqueado por antagonistas del folato como el metotrexato (capítulo 61). Como se muestra en la figura 37-4, otras vías también conducen a la síntesis de 5,10-metilenotetrahidrofolato. Estas vías son importantes en el metabolismo del ácido formiminoglutámico (FIGLU), purinas y pirimidinas.

La carencia de vitamina B_{12} o folato disminuye la síntesis de metionina y SAM, e interfiere así con la biosíntesis de proteínas, varias reacciones de metilación y síntesis de poliaminas. Además, las células responden a la carencia cambiando la dirección de las vías metabólicas del folato para proporcionar cantidades crecientes de metiltetrahidrofolato; ello tiende a preservar las reacciones de metilación esenciales a expensas de la síntesis de ácido nucleico. Con la carencia de vitamina B_{12} aumenta la actividad de la metilenotetrahidrofolato reductasa, y los folatos intracelulares disponibles se dirigen al fondo común de metiltetrahidrofolato (no se muestra en la figura 37-4). A continuación, este último es atrapado por la insuficiencia de vitamina B_{12} para aceptar y transferir grupos metilo, y los pasos subsecuentes en el metabolismo del folato que requieren tetrahidrofolato carecen de sustrato. Este proceso proporciona una base común para el desarrollo de anemia megaloblástica con la carencia de vitamina B_{12} o ácido fólico.

Se comprende en menor medida el mecanismo que origina las lesiones neurológicas por déficit de vitamina B_{12}. La lesión más notable en esta neuropatía es el daño de la vaina de mielina. Esta observación condujo a sugerir al principio que la reacción de metilmalonil CoA mutasa dependiente de la desoxiadenosil B_{12}, un paso en el metabolismo del propionato, se relaciona con la alteración. Sin embargo, otras pruebas sugieren que es más probable que dependa de la deficiencia de metionina sintetasa y el bloqueo de la conversión de la metionina en *S*-adenosilmetionina (SAM).

VITAMINA B_{12}

Los humanos dependen de fuentes exógenas de vitamina B_{12} (véase la estructura en la figura 37-5). En la naturaleza, las principales fuentes son ciertos microorganismos que crecen en el suelo o en la luz intestinal de animales que sintetizan la vitamina. Las necesidades nutricionales diarias de 3 a 5 μg debe obte-



Congéneres de vitamina B_{12}

Nombre permisivo	*Grupo R*
Cianocobalamina (Vitamina B_{12})	–CN
Hidroxicobalamina	–OH
Metilcobalamina	$–CH_3$
5'-Desoxiadenosilcobalamina	–5'-Desoxiadenosil

Figura 37-5 *Estructuras y nomenclatura de congéneres de la vitamina B_{12}.* La molécula de vitamina B_{12} tiene las tres porciones principales:

1. Una estructura anular semejante a porfirina con grupo planar que tiene cuatro anillos de pirrol reducidos (A-D) unidos con un átomo de cobalto central y con sustituciones extensas con residuos metilo, acetamida y propionamida.
2. Un nucleótido 5,6-dimentilbenzimidazolilo que se une casi en ángulos rectos con el núcleo planar mediante enlaces con el átomo de cobalto y con la cadena lateral propionato del anillo pirrol C.
3. Un grupo R variable, el más importante de los cuales se encuentra en los compuestos estables cianocobalamina e hidroxicobalamina, y las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina.

nerse de productos de origen animal en la dieta. Sin embargo, existe cierta vitamina B_{12} en las leguminosas, que se contaminan con las bacterias que pueden sintetizar la vitamina B_{12}; los vegetarianos fortifican a menudo su dieta con una amplia variedad de vitaminas y minerales; por tanto, los vegetarianos estrictos rara vez desarrollan deficiencia de vitamina B_{12}. Los términos *vitamina B_{12}* y *cianocobalamina* se utilizan de forma indistinta como términos genéricos para todas las cobamidas activas en el hombre. Las presentaciones de vitamina B_{12} para uso terapéutico contienen cianocobalamina o hidroxicobalamina, ya que sólo estos derivados permanecen activos después de almacenarse.

FUNCIONES METABÓLICAS. Las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celulares. La metilcobalamina es necesaria para la conversión de homocisteína en metionina y su derivado, S-adenosilmetionina (SAM). Además, cuando no son adecuadas las concentraciones de vitamina B_{12}, se "atrapa" el folato como metiltetrahidrofolato, lo cual produce una deficiencia funcional de otras formas intracelulares de ácido fólico necesarias (figura 37-4). Este proceso da origen a los trastornos hematológicos en pacientes con carencia de vitamina B_{12}. Para la isomerización de L-metilmalonil CoA en succinil CoA se requiere desoxiadenosilcobalamina (figura 37-4).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, ELIMINACIÓN Y REQUERIMIENTOS DIARIOS. En presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, se libera la vitamina B_{12} dietética de los alimentos y se une al factor intrínseco gástrico. Cuando el complejo de vitamina B_{12} y factor intrínseco llega al íleon, interactúa con un receptor en la superficie de células mucosas y se transporta de manera activa a la circulación. La carencia de vitamina B_{12} en adultos rara vez resulta de una dieta deficiente; más bien, suele indicar un defecto en alguno de los aspectos de esta secuencia de absorción (figura 37-6). Los anticuerpos contra células parietales o el complejo del factor intrínseco también tienen una participación notable en la causa de la deficiencia. Varios trastornos intestinales interfieren con la absorción, incluidos trastornos pancreáticos (pérdida de secreción de proteasa pancreática), crecimiento bacteriano excesivo, parásitos intestinales, esprue y daño localizado en las células de la mucosa ileal o como resultado de una cirugía.

La vitamina B_{12} absorbida se une con la transcobalamina II, una globulina β, para su transporte a los tejidos. El suministro de vitamina B_{12} disponible para los tejidos tiene relación directa con el tamaño de la reserva hepática y la cantidad de vitamina unida con la transcobalamina II (figura 37-6). La vitamina B_{12} unida con la transcobalamina II se elimina pronto del plasma y se distribuye de manera preferente en las células del parénquima hepático. Hasta 90% de las reservas corporales de esta vitamina, de 1 a 10 mg, se encuentra en el hígado. La vitamina B_{12} se almacena como la coenzima proactiva con un ritmo de recambio de 0.5 a 8 µg al día. La ingestión diaria recomendada de la vitamina en adultos es de 2.4 µg. Cada día se secretan cerca de 3 g de cobalaminas en la bilis, 50 a 60% de lo cual no se reabsorbe. La interferencia con la reabsorción por enfermedad intestinal puede agotar de manera progresiva las reservas hepáticas de la vitamina.

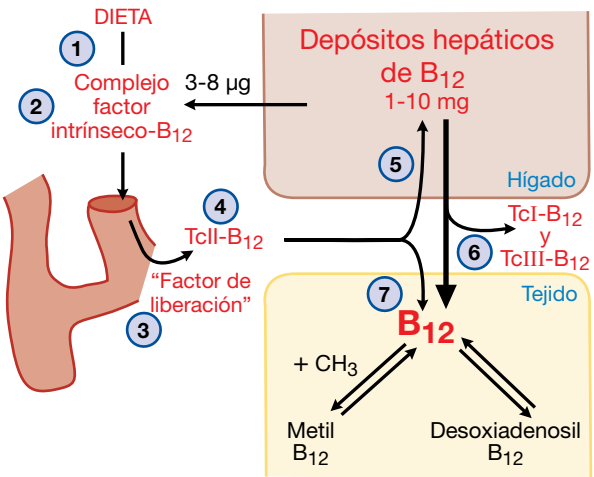


Figura 37-6 *Absorción y distribución de la vitamina B_{12}.* La carencia de vitamina B_{12} puede resultar de un defecto congénito o adquirido en alguno de los siguientes: 1) aporte dietético inadecuado; 2) secreción inadecuada de factor intrínseco (anemia perniciosa común); 3) enfermedad ileal; 4) ausencia congénita de transcobalamina II (TcII); o 5) pérdida rápida de los depósitos hepáticos por interferencia con la resorción de vitamina B_{12} excretada por la bilis. La utilidad de las mediciones de la concentración de vitamina B_{12} en plasma a fin de calcular el aporte disponible a los tejidos puede alterarse por una hepatopatía, y 6) la presencia de cantidades anormales de transcobalaminas I y III (TcI y III) en plasma. La formación de metilcobalamina requiere 7) el transporte normal a las células y un aporte adecuado de ácido fólico como $CH_3H_4PteGlu_1$.

CARENCIA DE VITAMINA B_{12}. La carencia de vitamina B_{12} se reconoce por su efecto en los sistemas hematopoyético y nervioso. La sensibilidad del sistema hematopoyético se relaciona con su ritmo alto de recambio celular. Otros tejidos con ritmos elevados de recambio celular (p. ej., mucosa y epitelio cervical) también tienen requerimientos altos de la vitamina. Como resultado del aporte inadecuado de vitamina B_{12}, la replicación de DNA se torna muy anormal. Una vez que las células madre hematopoyéticas se disponen a iniciar una serie programada de divisiones celulares, el defecto en la replicación cromosómica origina una incapacidad de las células en maduración para completar la división nuclear, en tanto que la maduración citoplásmica continúa a un ritmo normal. Ello tiene como resultado la producción de células con morfología anormal y muerte celular durante la maduración, un fenómeno que se conoce como *hematopoyesis ineficaz*. La deficiencia grave afecta todas las líneas celulares, lo que causa pancitopenia pronunciada.

El diagnóstico de déficit de vitamina B_{12} casi siempre puede establecerse con mediciones de la vitamina sérica o del metilmalonato sérico (prueba más sensible y útil para identificar la deficiencia metabólica en pacientes con concentración sérica normal de vitamina B_{12}). Al tratar a un sujeto con anemia megaloblástica grave, puede efectuarse una prueba terapéutica con dosis muy pequeñas de vitamina para confirmar el diagnóstico. Se llevan a cabo mediciones seriadas del recuento de reticulocitos, el hierro sérico y el hematócrito para definir la recuperación característica de la producción normal de eritrocitos. Puede utilizarse la *prueba de Schilling* a fin de cuantificar la absorción de la vitamina y delinear el mecanismo de la carencia. Al realizar este estudio con factor intrínseco añadido o sin él es posible diferenciar entre carencia de factor intrínseco y afección ileal primaria. *La carencia de vitamina B_{12} puede dañar de manera irreversible al sistema nervioso*. Como el daño neurológico puede disociarse de los cambios en el sistema hemopoyético, la deficiencia de vitamina B_{12} debe considerarse en pacientes geriátricos con demencia o trastornos psiquiátricos, incluso si no tienen anemia.

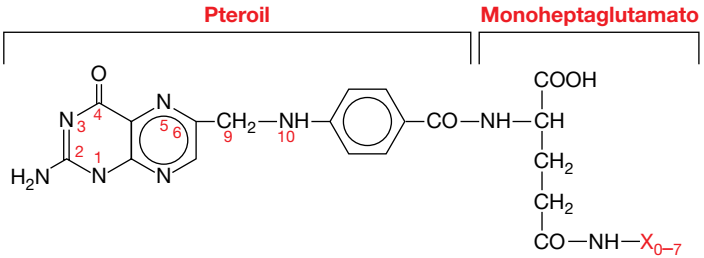
TRATAMIENTO CON VITAMINA B_{12}. La vitamina B_{12} está disponible para inyección o administración oral; las combinaciones con otras vitaminas y minerales también se administran por vía oral o parenteral. La elección del preparado siempre depende de la causa de la carencia. Aunque es posible que se absorban por difusión simple cantidades pequeñas de vitamina B_{12}, no es factible confiar en la vía oral de administración para el tratamiento eficaz en personas con una carencia notable de vitamina B_{12} y hematopoyesis anormal o déficit neurológico. El tratamiento de elección de la carencia de vitamina B_{12} es la administración de cianocobalamina por inyección intramuscular o subcutánea. El uso eficaz de la vitamina B_{12} depende del diagnóstico preciso y el conocimiento de los principios siguientes:

- La vitamina B_{12} debe administrarse en forma profiláctica sólo cuando existe una probabilidad razonable de que haya carencia (es decir, deficiencia dietética en el vegetariano estricto, malabsorción previsible de vitamina B_{12} en pacientes sometidos a gastrectomía y ciertas enfermedades del intestino delgado). Cuando la función GI es normal, puede indicarse un complemento profiláctico oral de vitaminas y minerales, incluida la vitamina B_{12}. De lo contrario, el paciente debe recibir inyecciones mensuales de cianocobalamina.
- La relativa facilidad del tratamiento con vitamina B_{12} no debe impedir una investigación completa de la causa de la carencia. El diagnóstico inicial lo sugieren una anemia macrocítica o un trastorno neuropsiquiátrico inexplicable.
- El tratamiento siempre debe ser lo más específico posible. Aunque existen muchas presentaciones multivitamínicas, el uso de un tratamiento vitamínico múltiple para la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser peligroso: puede administrarse ácido fólico suficiente para inducir la recuperación hemática que oculte la deficiencia continua de vitamina B_{12} y permita el desarrollo o progreso del daño neurológico.
- Aunque una prueba terapéutica con cantidades pequeñas de vitamina B_{12} ayuda a confirmar el diagnóstico, es posible que los pacientes de edad avanzada, con una enfermedad grave, no toleren un retraso de la corrección de una anemia grave. Estos enfermos requieren transfusiones sanguíneas complementarias y tratamiento inmediato con ácido fólico y vitamina B_{12} para garantizar una recuperación rápida.
- El tratamiento prolongado con vitamina B_{12} debe valorarse a intervalos de seis a 12 meses en individuos que se encuentran bien. Si hay una enfermedad o un trastorno adicional que puede incrementar el requerimiento de la vitamina (p. ej., el embarazo), debe llevarse a cabo con mayor frecuencia una revaloración.

ÁCIDO FÓLICO

El *ácido pteroilglutámico* (PteGlu) (figura 37-7) es la forma farmacéutica habitual del ácido fólico. No es la principal forma de folato en los alimentos ni la coenzima activa para el metabolismo intracelular. Después de la absorción, se reduce con rapidez PteGlu en las posiciones 5, 6, 7 y 8 en *ácido tetrahidrofólico* (H_4PteGlu) que a continuación actúa como un receptor de varias unidades de un carbono. Éstas se hallan unidas a la posición 5 o 10 del anillo pteridina o pueden eludir estos átomos para formar un nuevo anillo de cinco miembros. En la figura 37-4 se incluyen las formas más importantes de la coenzima sintetizadas por estas reacciones, y cada una tiene una función específica en el metabolismo intracelular:

- *Conversión de homocisteína en metionina*. Esta reacción requiere CH_3H_4PteGlu como un donador de metilo y utiliza como cofactor vitamina B_{12}.
- *Conversión de serina en glicina*. Esta reacción necesita tetrahidrofolato como receptor de un grupo metileno de serina y utiliza fosfato de piridoxal como un cofactor. Da lugar a la formación de 5,10-CH_2H_4PteGlu, una coenzima esencial para la síntesis de timidilato.



Posición	Radical	Congénere	
N^5	—CH_3	CH_3H_4PteGlu	Metiltetrahidrofolato
N^5	—CHO	5-$CHOH_4$PteGlu	Ácido folínico (factor citrovorum)
N^{10}	—CHO	10-$CHOH_4$PteGlu	10-Formiltetrahidrofolato
$N^{5,10}$	=CH—	5,10-CHH_4PteGlu	5,10-Meteniltetrahidrofolato
$N^{5,10}$	—CH_2—	5,10-CH_2H_4PteGlu	5,10-Metilenotetrahidrofolato
N^5	—CHNH	$CHNHH_4$PteGlu	Formiminotetrahidrofolato
N^{10}	—CH_2OH	CH_2OHH_4PteGlu	Hidroximetiltetrahidrofolato

Figura 37-7 *Estructuras y nomenclatura del ácido pteroilglutámico (ácido fólico) y sus congéneres.* La X representa residuos adicionales de glutamato; los poliglutamatos son las formas de depósito y activa de la vitamina. El número de residuos de glutamato es variable.

- *Síntesis de timidilato*. El 5,10-CH_2H_4PteGlu dona un grupo metileno y reduce equivalentes en desoxiuridilato para la síntesis de timidilato: un paso en la síntesis de DNA que limita el ritmo.
- *Metabolismo de la histidina*. El H_4PteGlu también actúa como receptor de un grupo formimino en la conversión de ácido formiminoglutámico en ácido glutámico.
- *Síntesis de purinas*. Dos pasos en la síntesis de nucleótidos de purina requieren la participación de 10-$CHOH_4$PteGlu como donador de formilo en reacciones catalizadas por ribotida transformilasas: la formilación del ribonucleótido de glicinamida y la formilación de 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido. Con estas reacciones, los átomos de carbono de las posiciones 8 y 2, respectivamente, se incorporan en el anillo creciente de purina.
- *Utilización o generación de formato*. En esta reacción reversible se utilizan H_4PteGlu y 10-$CHOH_4$PteGlu.

NECESIDADES DIARIAS. Muchas fuentes alimenticias son ricas en folato, en especial los vegetales verdes, el hígado, la levadura y algunas frutas. Sin embargo, el cocimiento prolongado de los alimentos puede destruir hasta 90% del contenido de folato. Por lo general, una dieta estadounidense habitual proporciona 50 a 500 μg de folato al día, aunque las personas con consumos altos de verduras frescas y carnes pueden ingerir hasta 2 mg/día. En adultos normales, el consumo diario recomendado es de 400 μg, en tanto que las embarazadas o en lactancia y los pacientes con índices altos de recambio celular (p. ej., enfermos con anemia hemolítica) suelen requerir 500 a 600 μg/día o más. A fin de prevenir defectos del tubo neural, se recomienda un consumo diario cuando menos de 400 μg de folato en alimentos o complementos, al principio un mes antes del embarazo y después cuando menos durante el primer trimestre. El complemento de folato también debe considerarse en personas con valores altos de homocisteína en plasma.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISTMO Y ELIMINACIÓN. Al igual que la vitamina B_{12}, el diagnóstico y tratamiento de la carencia de ácido fólico dependen del conocimiento de las vías de transporte y el metabolismo intracelular de la vitamina (figura 37-8). Los folatos que se encuentran en los alimentos se hallan en buena medida en forma de poliglutamato reducido y su absorción requiere el transporte y la acción de una *carboxipeptidasa de pteroilglutamilo* relacionada con las membranas de células mucosas. La mucosa del duodeno y la parte superior del yeyuno contienen en abundancia *dihidrofolato reductasa* y pueden metilar la mayor parte o la totalidad del folato reducido que se absorbe. Debido a que casi toda la absorción ocurre en el intestino delgado proximal, no es raro que se presente carencia de folato con una enfermedad yeyunal. Tanto el esprue no tropical como el tropical son causas comunes de carencia de folato y anemia megaloblástica.

Una vez que se absorbe el folato, se transporta con rapidez a los tejidos como CH_3H_4PteGlu. Si bien ciertas proteínas plasmáticas unen derivados del folato, tienen mayor afinidad por análogos no metilados. No se comprende bien el papel de tales proteínas de unión en la homeostasis del folato. Se detecta un aumento de la capacidad de unión cuando hay deficiencia de folato y en ciertas enfermedades, como uremia, cáncer y alcoholismo. El aporte constante de CH_3H_4PteGlu se conserva por los alimentos y un ciclo enterohepático de la vitamina. El hígado reduce y metila en forma activa PteGlu (y H_2 o H_4PteGlu) y a continuación transporta el CH_3H_4PteGlu a la bilis para resorción intestinal

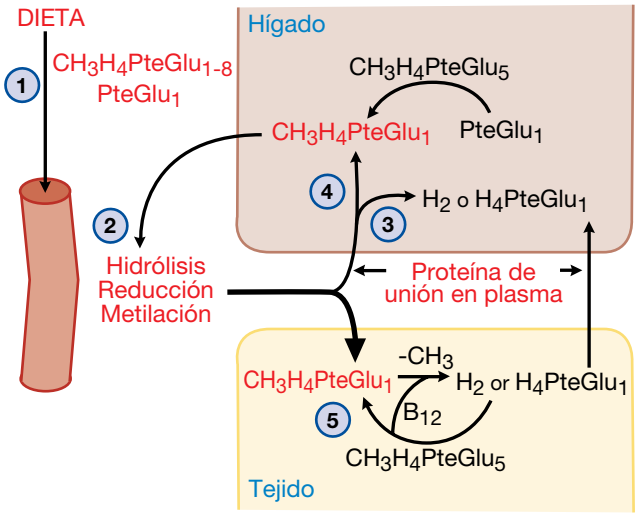


Figura 37-8 *Absorción y distribución de derivados de folato.* Las fuentes dietéticas de poliglutamatos de folato son hidrolizadas en monoglutamato, reducido, y metiladas en $CH_3H_4PteGlu$ durante el transporte GI. La carencia de folato suele resultar de 1) aporte dietético inadecuado y 2) enfermedad del intestino delgado. En pacientes con uremia, alcoholismo o hepatopatía puede haber defectos en 3) la concentración de proteínas de unión de folato en plasma y 4) el flujo de $CH_3H_4PteGlu_1$ hacia la bilis para reabsorción y transporte a los tejidos (el ciclo enterohepático del folato). Por último, la carencia de vitamina B_{12} "atrapa" 5) folato como $CH_3H_4PteGlu$ y en consecuencia reduce la disponibilidad de $H_4PteGlu_1$ para sus funciones esenciales en la síntesis de purina y pirimidina.

y aporte subsecuente a los tejidos. Esta vía puede proporcionar ≥ 200 μg de folato cada día para recirculación a los tejidos. La importancia del ciclo enterohepático la sugieren estudios en animales que demuestran una reducción rápida de la concentración plasmática de folato después del drenaje de bilis o el consumo de alcohol, que al parecer bloquea la liberación de $CH_3H_4PteGlu$ de las células del parénquima hepático.

DEFICIENCIA DE FOLATO. La deficiencia de folato es una complicación frecuente de enfermedades del intestino delgado que interfieren con la absorción del folato alimentario y su ingreso a la circulación enterohepática. En el alcoholismo agudo y crónico se restringe demasiado la ingestión diaria de folato en los alimentos, y el ciclo enterohepático de la vitamina se altera por los efectos tóxicos del alcohol en las células parenquimatosas del hígado; ésta es la causa más frecuente de la eritropoyesis megaloblástica deficiente en folato y la más susceptible de tratamiento mediante la restitución de una dieta normal. Los estados patológicos que se caracterizan por un índice alto de recambio celular, como las anemias hemolíticas, también pueden complicarse por carencia de folato. Además, los fármacos que inhiben la dihidrofolato reductasa (p. ej., metotrexato y trimetoprim) o interfieren con la absorción y almacenamiento de folato en los tejidos (como ciertos anticonvulsivos y los anticonceptivos orales) pueden atenuar la concentración de folato en plasma y causar una anemia megaloblástica.

La carencia de folato se reconoce por su efecto en el sistema hematopoyético que refleja, una vez más, el mayor requerimiento relacionado con los índices elevados de recambio celular. La anemia megaloblástica que resulta de la carencia de folato no se diferencia de la que depende del déficit de vitamina B_{12}. En contraste con la deficiencia de vitamina B_{12}, la de folato rara vez o nunca se relaciona con alteraciones neurológicas. Después de la supresión de folato, la anemia megaloblástica se desarrolla con mayor rapidez respecto de cuando se interrumpe la absorción de vitamina B_{12} (p. ej., operación gástrica). Esta observación indica que los depósitos corporales de folato son limitados. Aunque puede variar el ritmo de inducción de eritropoyesis megaloblástica, es posible que en una a cuatro semanas se presente un estado de carencia de folato, según sean los hábitos dietéticos y los depósitos de vitamina de la persona. La carencia de folato se ha relacionado con defectos del tubo neural. Un consumo inadecuado de folato puede incrementar la homocisteína en plasma. Puesto que la hiperhomocisteinemia moderada se considera un factor de riesgo independiente de coronariopatía y vasculopatía periférica y trombosis venosa, cada vez se concede mayor atención a la función del folato como un donador de metilos en la conversión de homocisteína en metionina.

El ácido fólico se comercializa en tabletas orales que contienen ácido pteroilglutámico o L-metilfolato, en solución acuosa para inyección (5 mg/ml) y en combinación con otras vitaminas y minerales. El ácido folínico (leucovorina cálcica, factor de citrovorum) es el derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico. Los principales usos terapéuticos del ácido folínico son vencer la inhibición de la dihidrofolato reductasa como consecuencia del tratamiento con dosis

altas de metotrexato y potenciar el fluoruracilo en la terapéutica del cáncer colorrectal (capítulo 61). También se ha usado como antídoto para contrarrestar la toxicidad de los antagonistas de folato, como la pirimetamina o el trimetoprim. El ácido folínico no ofrece ventaja sobre el ácido fólico, es más costoso y por tanto no se recomienda. Una sola excepción es la anemia megaloblástica relacionada con la deficiencia congénita de dihidrofolato reductasa.

EFECTOS SECUNDARIOS. Existen informes de reacciones a las inyecciones parenterales de ácido fólico y ácido folínico. El ácido fólico oral casi nunca es tóxico. En grandes dosis, el ácido fólico puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, fenitoína y primidona, y aumenta la frecuencia de convulsiones en niños susceptibles. La FDA recomienda que las tabletas orales de ácido fólico se limiten a potencias ≤ 1 mg.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO. El uso terapéutico del ácido fólico se limita a la prevención y tratamiento de carencias de esta vitamina. Al igual que en el tratamiento con vitamina B_{12}, el uso eficaz de la vitamina depende del diagnóstico preciso y el conocimiento de los mecanismos que operan en un estado patológico específico. Se deben respetar los principios generales terapéuticos siguientes:

- Se requieren complementos dietéticos cuando existe una necesidad que es posible que no se satisfaga con una dieta "normal". El consumo diario de un preparado multivitamínico que contiene 400 a 500 μg de ácido fólico se ha constituido en la práctica estándar antes y durante el embarazo a fin de reducir la incidencia de defectos del tubo neural y durante la lactancia. En mujeres con antecedentes de un embarazo complicado por un defecto del tubo neural, suele recomendarse una dosis incluso mayor de 4 mg/día. Los pacientes con nutrición parenteral total deben recibir complementos de ácido fólico porque son limitados los depósitos hepáticos de folato. Los adultos con un estado patológico caracterizado por un recambio celular alto (p. ej., anemia hemolítica) suelen requerir dosis mayores, 1 mg de ácido fólico una o dos veces al día. La dosis de 1 mg también se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con valores altos de homocisteína.
- Tal y como se observa en la carencia de vitamina B_{12}, cualquier paciente con carencia de folato y anemia megaloblástica debe valorarse de manera cuidadosa para determinar la causa subyacente del estado carencial. Ello debe incluir la valoración de los efectos de fármacos, la cantidad de consumo de alcohol, el antecedente de viajes del paciente y la función del tubo digestivo.
- El tratamiento siempre debe ser tan específico como sea posible. Es necesario evitar los preparados multivitamínicos a menos que haya una buena razón para sospechar carencia de varias vitaminas.
- Nunca debe olvidarse el posible peligro de tratar erróneamente a un paciente que tiene una carencia de vitamina B_{12} y ácido fólico. La administración de grandes dosis de este último puede originar una mejoría aparente de la anemia megaloblástica, ya que el PteGlu es convertido por la reductasa de dihidrofolato en H_4PteGlu; ello evade el "atrapamiento" del metilfolato. Sin embargo, el tratamiento con folato no previene ni alivia los defectos neurológicos de la carencia de vitamina B_{12} que pueden progresar y tornarse irreversibles.

En la 12a. edición de la obra original se incluyen los detalles sobre el tratamiento del paciente grave con anemia megaloblástica.

Para una lista completa de la bibliografía, véanse Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica, o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

38 capítulo Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis

ENDOCRINOLOGÍA Y HORMONAS: CONCEPTOS GENERALES

La endocrinología analiza la biosíntesis de las hormonas, sus sitios de producción y los sitios y mecanismos de sus acciones e interacciones. Las principales funciones de las hormonas incluyen la regulación del almacenamiento, producción y utilización de energía; la adaptación a nuevas condiciones de tensión fisiológica o ambiental, la facilitación del crecimiento y desarrollo y la maduración y función del aparato reproductor. Aunque las hormonas se definieron originalmente como productos de glándulas sin conductos, ahora se sabe que muchos órganos que no se consideraban clásicamente como "endocrinos" (p. ej., corazón, riñones, tubo digestivo, adipocitos y encéfalo) se sintetizan y secretan hormonas que desempeñan funciones importantes. Además, el campo de la endocrinología se ha ampliado para incluir las acciones de los factores de crecimiento que actúan por medio de mecanismos autocrinos y paracrinos, la influencia de las neuronas que regulan la función endocrina (en particular las hipotalámicas) y las interacciones recíprocas de citocinas y otros componentes del sistema inmunitario con el sistema endocrino.

Desde el punto de vista conceptual, las hormonas pueden dividirse en dos clases:

- Hormonas que actúan de manera predominante a través de *receptores nucleares* para modular la transcripción en las células efectoras (p. ej., hormonas esteroides, hormona tiroidea, vitamina D).
- Hormonas que típicamente actúan a través de *receptores de membrana* para ejercer sus efectos con rapidez en las vías de transducción de señales (p. ej., hormonas peptídicas y aminoácidos).

Los receptores de ambas clases de hormonas proporcionan objetivos susceptibles de tratamiento para un diverso grupo de compuestos que se encuentran entre los fármacos más utilizados en la medicina clínica.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA ENDOCRINA

Muchas de las hormonas endocrinas clásicas (p. ej., cortisol, hormonas tiroideas, esteroides sexuales, hormona del crecimiento) se encuentran reguladas por interacciones recíprocas complejas entre el hipotálamo, adenohipófisis y glándulas endocrinas (cuadro 38-1). En la figura 38-1 se resume la organización básica del eje hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina.

Grupos aislados de neuronas hipotalámicas producen diferentes hormonas liberadoras, que se transportan a través de los axones hacia la eminencia media. Con la estimulación, estas neuronas secretan sus respectivas hormonas liberadoras hipotalámicas hacia el plexo hipotálamo-adenohipófisis, que fluye hacia la porción anterior de la hipófisis (adenohipófisis). Las *hormonas liberadoras hipotalámicas* se unen a receptores de membrana en subgrupos específicos de células hipofisarias y estimulan la secreción de las *hormonas hipofisarias* correspondientes. Las hormonas hipofisarias, que pueden considerarse como *señales maestras*, circulan hacia las glándulas endocrinas efectoras, donde activan receptores específicos que estimulan la síntesis y secreción de las *hormonas endocrinas* en las glándulas efectoras. Estas interacciones están sometidas a *regulación positiva*, en la cual las hormonas estimulan la producción de cada una de las hormonas necesarias por la glándula correspondiente.

Esta regulación positiva cuenta con un mecanismo de regulación por *retroalimentación negativa*, lo que permite el control preciso de la concentración hormonal (figura 38-2; véase figura 38-6). Por lo general,

Cuadro 38-1

Hormonas que integran el eje hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina.

HORMONA LIBERADORA HIPOTALÁMICA	HORMONA TRÓFICA HIPOFISARIA	HORMONA FINAL
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Hormona de crecimiento (GH)	IGF-1
Somatostatina (SST)[a]	Hormona de crecimiento	
Dopamina (DA)[b]	Prolactina	—
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Corticotropina	Cortisol/DHEA
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Hormona estimulante del tiroides	Hormona tiroidea
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Hormona foliculoestimulante (FSH)	Estrógenos Progesterona/estrógenos (f) Testosterona (m)
	Hormona luteinizante (LH)	

IGF-1, factor de crecimiento 1 similar la insulina; DHEA, dehidroepiandrosterona; f, mujer; m, varón.
[a] *La somatostatina inhibe la liberación de hormona de crecimiento.*
[b] *La DA inhibe la liberación de prolactina.*

la hormona endocrina efectora circula al hipotálamo e hipófisis, donde actúa a través de receptores específicos para inhibir la producción y secreción de hormona liberadora hipotalámica y de la hormona hipofisaria reguladora. Además, otras regiones encefálicas reciben estímulos por neuronas liberadoras hipotalámicas, lo que integra aún más la regulación de concentraciones hormonales en respuesta a diversos estímulos.

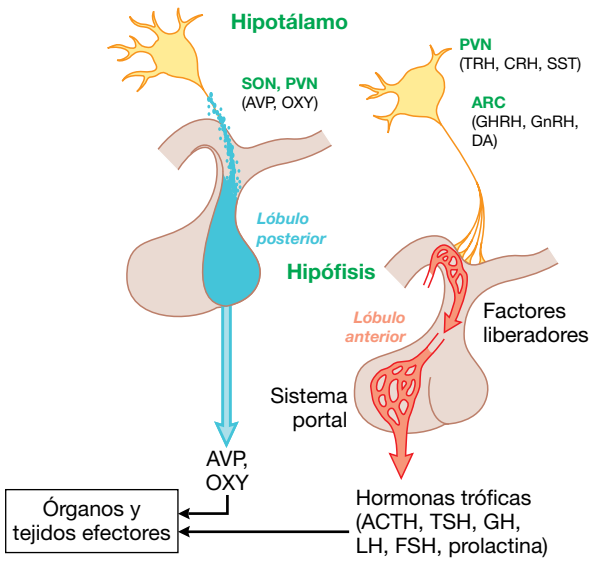


Figura 38-1 *Organización de la hipófisis anterior y posterior.* Las neuronas hipotalámicas en los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) sintetizan arginina-vasopresina (AVP) u oxitocina (OXY). La mayor parte de sus axones se proyectan directamente a la hipófisis posterior, desde la cual se secretan arginina-vasopresina y oxitocina hace la circulación sistémica para ejercer la regulación de sus tejidos efectores. Las neuronas que regulan el lóbulo anterior se agrupan en el hipotálamo mediobasal, incluido el núcleo paraventricular y el núcleo arqueado (ARC). Secretan las hormonas liberadoras hipotalámicas, que alcanzan la adenohipófisis a través del sistema porta hipotalámico-adenohipofisario y estimulan poblaciones diferentes de células hipofisarias. A su vez, estas células secretan hormonas tróficas que regulan los órganos endocrinos y otros tejidos. Véase el cuadro 38-1 para las abreviaturas.

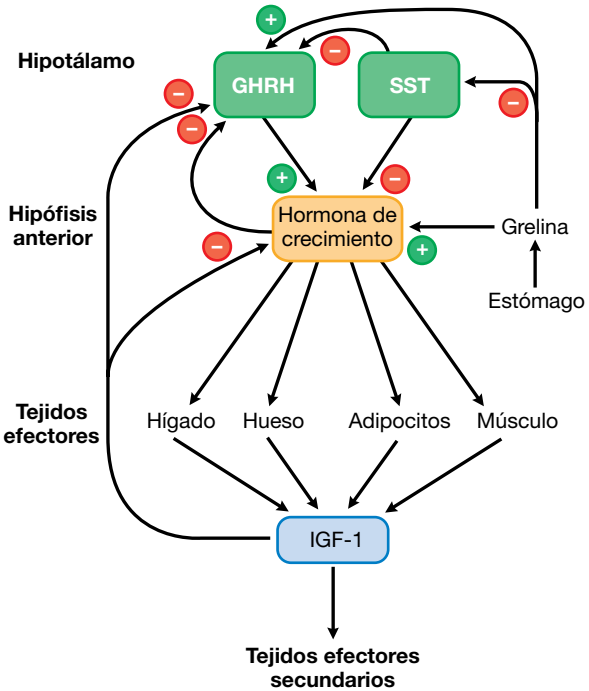


Figura 38-2 *Secreción de acciones de la hormona del crecimiento*. Dos factores hipotalámicos, la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina (SST) estimulan o inhiben la liberación de hormona del crecimiento (GH) de la hipófisis, respectivamente. El factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) un producto de la GH que actúa en los tejidos periféricos, puede causar inhibición por retroalimentación negativa de la liberación de GH al actuar en el hipotálamo y en la hipófisis. Las acciones de la GH pueden ser directas o indirectas (mediadas a través de IGF-1). Véase el texto para una revisión de otros fármacos que modula la secreción de GH y los efectos de la IGF-1 producida localmente. Inhibición, –; estimulación, +.

HORMONAS HIPOFISARIAS Y SUS FACTORES LIBERADORES HIPOTALÁMICOS

Las hormonas adenohipofisarias pueden clasificarse en tres grupos diferentes con base en sus características estructurales (cuadro 38-2):

- Hormonas derivadas de la proopiomelanocortina (POMC) lo que incluye la *corticotropina* (ACTH, hormona adrenocorticotrópica) y la *hormona estimulante de los melanocitos* α (α-MSH). Estas hormonas se derivan de la POMC por un procesamiento proteolítico (capítulos 18 y 42).
- Hormonas somatotrópicas, lo que incluye a la *hormona del crecimiento* (GH) y *prolactina*. En seres humanos, la familia de hormonas somatotrópicas también incluye el lactógeno placentario humano.
- Hormonas glucoproteínicas: *hormona estimulante del tiroides* (TSH, también conocida como tirotropina), *hormona luteinizante* (LH, también conocida como lutropina) y *hormona foliculoestimulante* (FSH, también conocida como folitropina). En seres humanos la familia de hormonas glucoproteínicas también incluye la *gonadotropina coriónica humana* (hCG).

La síntesis y liberación de hormonas de la adenohipófisis está influida por el sistema nervioso central (SNC). Su secreción es objeto de regulación positiva por un grupo de péptidos conocidos como *hormonas liberadoras hipotalámicas* (figura 38-1). Éstas incluyen la *hormona liberadora de corticotropina* (CRH), *hormona liberadora de hormona del crecimiento* (GHRH), *hormona liberadora de gonadotropinas* (GnRH) y *hormona liberadora de tirotropina* (TRH). La *somatostatina* (SST) es otro péptido hipotalámico que regula la secreción de GH y TSH hipofisaria por inhibición. La dopamina es un neurotransmisor que inhibe la secreción de prolactina en las células somatotrofas.

La *hipófisis posterior*, también conocida como neurohipófisis, contiene las terminales de axones que se originan del hipotálamo y que sintetizan *arginina-vasopresina* u *oxitocina* (figura 38-1). La arginina-vasopresina desempeña una función importante en la homeostasis del agua (capítulo 25); la oxitocina desempeña funciones importantes en el trabajo de parto y en la secreción de leche, como se revisa en las siguientes secciones y en el capítulo 66.

Cuadro 38-2

Propiedades de las hormonas proteínicas de la adenohipófisis y placenta humanas.

HORMONA	PESO MOLECULAR	CADENAS PEPTÍDICAS	RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS	
Hormona somatotrópica				
Hormona de crecimiento (GH)	22 000	1	191	
Prolactina (PRL)	23 000	1	199	
Lactógeno placentario (PL)	22 125	1	190	
Hormonas glucoproteínicas				
Hormona luteinizante (LH)	29 400	2	α-92 β-121	Glucoproteínas heterotriméricas con una subunidad α común y subunidades β singulares que determinan la especificidad biológica
Hormona foliculoestimulante (FSH)	32 600	2	α-92 β-111	
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	38 600	2	α-92 β-145	
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	28 000	2	α-92 β-118	
Hormonas derivadas de POMC[a]				
Corticotropina (ACTH)	4 500	1	39	Estos péptidos se derivan de la hormona proteolítica que procesa un precursor común, la proopiomelanocortina (POMC)
Hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH)	1 650	1	13	

[a] *Véase el capítulo 42 para información adicional sobre los péptidos derivados de POMC, incluidas ACTH y α-MSH.*

HORMONAS SOMATOTRÓPICAS: HORMONA DEL CRECIMIENTO Y PROLACTINA

La GH y la prolactina son miembros estructuralmente relacionados de la familia de hormonas somatotrópicas y comparten muchas características biológicas. Las células somatotrofas y lactotrofas, en la adenohipófisis, producen y secretan GH y prolactina, respectivamente, y están sujetas a estímulos inhibidores potentes por las neuronas hipotalámicas; para la prolactina, esta estimulación dopaminérgica negativa es el regulador dominante de la secreción. La GH y la prolactina actúan a través de receptores de membrana que pertenecen a la familia de receptores de citocinas y modulan la función de la célula efectora de una manera muy similar a las vías de transducción de señales (capítulo 3). Se han utilizado varios fármacos para tratar la secreción excesiva de estas hormonas, los cuales tienen eficacia variable para la GH y prolactina.

FISIOLOGÍA

En el cuadro 38-2 se presentan algunas características de las hormonas somatotrópicas.

La GH es secretada por las células somatotrofas como una mezcla heterogénea de péptidos; la principal forma es una cadena polipeptídica única de 22 kDA que tiene dos puentes de bisulfuro y que no está glucosilada. El corte y empalme genético alternativo produce una forma más pequeña (alrededor de 20 kilodalton) con bioactividad similar que constituye hasta 5 a 10% de la GH circulante. La GH humana recombinante consiste por completo de la forma de 22 kDA, lo cual proporciona una forma para detectar el abuso de GH. En la circulación, una proteína de 55 kDA se une aproximadamente a 45% de la forma de 22 kDA y a 25% de la de 20 kDA. Una segunda proteína no relacionada con el receptor de GH también se une a casi 5 a 10% de la GH circulante con menor afinidad. La GH unida a proteínas se elimina con mayor lentitud y tiene una semivida biológica 10 veces más prolongada en comparación con la GH libre, lo que sugiere que la fijación de la hormona a proteínas puede proporcionar un reservorio de GH que evita las fluctuaciones agudas en las concentraciones de la hormona relacionada con la secreción pulsátil.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

La secreción de *GH* es elevada en niños, alcanza su máximo durante la pubertad y después disminuye en forma relacionada con la edad. La GH se secreta en pulsos aislados e irregulares. La amplitud de los pulsos de secreción es más elevada por la noche. La GHRH, producida por las neuronas hipotalámicas, estimula la secreción de GH (figura 38-2) al unirse a receptores acoplados a proteína G (GPCR) específicos en las células somatotrofas. El receptor estimulado por GHRH se acopla a G_s para incrementar las concentraciones intracelulares de AMP cíclico (cAMP) y de

Ca^{2+}, con lo que se estimula la síntesis y secreción de GH. Las mutaciones de pérdida de la función de receptor de GHRH ocasionan una forma rara de talla baja en seres humanos. La GH y su principal efector periférico, el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) actúan por un mecanismo de retroalimentación negativa para suprimir la secreción de GH. El efecto negativo de IGF-1 ocurre de manera predominante a través de efectos directos en la adenohipófisis, donde el mecanismo de retroalimentación negativa de GH es mediada en parte por SST, que se sintetiza en neuronas distribuidas de manera más amplia.

La *SST* se sintetiza como un precursor de 92 aminoácidos y se procesa por desdoblamiento proteolítico para producir dos péptidos: SST-28 y SST-14 (figura 38-3). SST ejerce sus efectos al unirse y al activar a una familia de cinco GPCR relacionados que producen la señalización a través de G_i para inhibir la formación de cAMP y para activar los conductos de K^+ y las fosfatasas de la proteína fosfotirosina.

La *grelina* es un péptido de 28 aminoácidos que estimula la secreción de GH; se sintetiza de manera predominante en las células endocrinas en el fondo del estómago, pero también se produce en bajas concentraciones en muchos otros sitios. El ayuno y la hipoglucemia estimulan el incremento de las concentraciones circulantes de grelina. Esta última actúa principalmente a través de un GPCR conocido como receptor secretagogo de GH. La grelina también estimula el apetito e incrementa el consumo de alimentos, en apariencia por acciones centrales sobre NPY y péptido relacionado con el agoutí en neuronas del hipotálamo. Así, la grelina y su receptor actúan en una forma compleja para integrar las funciones del tubo digestivo, hipotálamo y adenohipófisis.

Varios neurotransmisores, fármacos, metabolitos y otros estímulos modulan la liberación de GHRH, de SST o de ambos y, por tanto, afectan la secreción de GH. La dopamina (DA), 5-HT y los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 estimulan la liberación de GH al igual que la hipoglucemia, ejercicio, estrés, excitación emocional y la ingestión de alimentos ricos en proteínas. Por el contrario, los agonistas de los receptores adrenérgicos β, los ácidos grasos libres, la glucosa, IGF-1 y GH por sí misma, inhiben la liberación. Muchos de los factores fisiológicos que influyen en la secreción de *prolactina* también afectan la secreción de GH. Así, el sueño, estrés, hipoglucemia, ejercicio y estrógenos incrementa la secreción de ambas hormonas.

La *prolactina* es singular entre las hormonas adenohipofisarias en que la regulación hipotalámica de su secreción es predominantemente inhibidora. El principal regulador de la secreción de prolactina es la DA, que interactúa con los receptores D_2, una GPCR presente en las células lactotrofas, para inhibir la secreción de prolactina (figura 38-4). La prolactina actúa de manera predominante en mujeres durante el embarazo y en el periodo puerperal en mujeres que están alimentando al seno materno. Durante el embarazo, las concentraciones séricas de prolactina materna empiezan a incrementarse a las ocho semanas de gestación, alcanzan su máximo al término del embarazo con 250 ng/ml y disminuyen después a las cifras encontradas antes del embarazo, a menos que la madre amamante al niño. La succión o la manipulación mamaria en las mujeres que están amamantando causa elevación de la prolactina circulante. Las concentraciones de prolactina pueden incrementarse 10 a 100 veces con 30 min de estimulación. Esta respuesta es diferente a la del descenso de la leche, que es mediada por la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. La respuesta de succión es menos pronunciada después de varios meses de amamantamiento y las concentraciones de prolactina finalmente disminuyen hasta las concentraciones previas al embarazo. La prolactina también se sintetiza en las células lactotrofas cerca del final de la fase lútea del ciclo menstrual y por células de la decidua en etapas iniciales del embarazo (lo que explica las altas concentraciones de prolactina en el líquido amniótico durante el primer trimestre del embarazo en seres humanos).

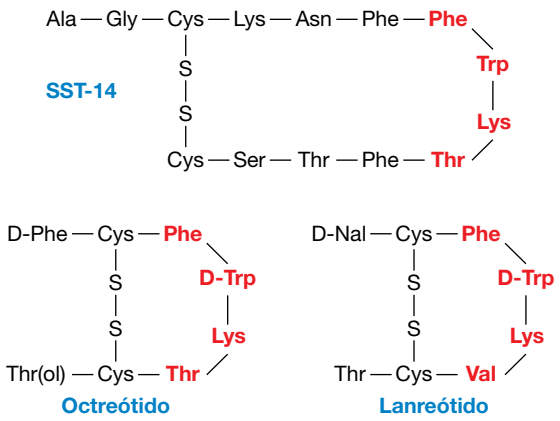


Figura 38-3 *Estructura de la somatostatina-14 y análogos sintéticos selectos.* Se muestran en *rojo* los residuos de aminoácidos que participan en la unión a los receptores de SST. El octreótido y el lanreótido se encuentran disponibles clínicamente como análogos sintéticos de la somatostatina. D-Nal, 3-(2-naftil)-D-alanil.

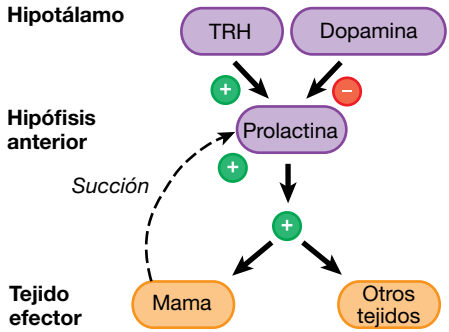


Figura 38-4 *Secreción de acciones de la prolactina*. La prolactina es la única hormona de la hipófisis anterior para la cual no se ha identificado un factor liberador estimulador singular. Sin embargo, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) puede estimular la liberación de prolactina; la DA la inhibe. La succión induce la secreción de prolactina y ésta afecta la lactancia y las funciones reproductoras, pero también tiene efectos en muchos otros tejidos. La prolactina no se encuentra bajo control por retroalimentación negativa por las hormonas periféricas.

BASES MOLECULARES Y CELULARES DE LA ACCIÓN DE LA HORMONA SOMATOTRÓPICA

Los receptores para GH y prolactina pertenecen a la superfamilia de receptores de citocinas; contienen un dominio extracelular de unión hormonal, una región que abarca toda la membrana del dominio intracelular que media la transducción de señales.

La activación del receptor de GH ocasiona la unión de una molécula de GH a dos monómeros de receptor y a formar un complejo ternario de receptor GH-GH (iniciado por la interacción de alta afinidad de GH con un monómero del receptor dimérico de GH [mediado por el sitio 1 de GH], seguido por una segunda interacción de baja afinidad de GH con el receptor de GH (mediada por el sitio 2 de GH]); estas interacciones inducen un cambio conformacional que activa la señalización ulterior. El dímero del receptor de GH ocupado por ligando carece de actividad inherente de tirosina cinasa, pero proporciona los sitios de acoplamiento para dos moléculas de JAK2, una tirosina cinasa citoplásmica de la familia de cinasas Janus. La yuxtaposición de dos moléculas de JAK2 ocasiona la *trans* fosforilación y autoactivación de JAK2, con la consecuente fosforilación de tirosina de las proteínas citoplásmicas que median los eventos de señalización ulterior (figura 38-5). *Pegvisomant* es un análogo de GH con sustituciones de aminoácidos que alteran la interacción en el sitio 2; este fármaco se une al receptor y causa la internalización del mismo, pero no desencadena el cambio conformacional que estimula los eventos ulteriores en la vía de transducción de señales.

La acción de la prolactina en las células efectoras también causa interacciones con un receptor de la familia de citocinas que se encuentra ampliamente distribuido y produce señales a través de muchas de las mismas vías que el receptor de GH. A diferencia de la GH humana y el lactógeno placentario, que se unen al receptor de prolactina y por tanto son lactógenos, la prolactina se une específicamente a un receptor de prolactina y no tiene actividad somatotrópica (similar a GH).

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS SOMATOTRÓPICAS

El efecto fisiológico más notable de la GH es la estimulación del crecimiento longitudinal de los huesos; también incrementa la densidad mineral ósea después del cierre de las epífisis; además, incrementa la masa muscular (en seres humanos con deficiencia de GH), aumenta la tasa de filtración glomerular y estimula la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos. La GH actúa directamente sobre los adipocitos para incrementar la lipólisis y sobre los hepatocitos para estimular la gluconeogénesis, pero sus efectos anabólicos y de promoción del crecimiento son mediados de manera indirecta a través de la inducción de IGF-1. Este último interactúa con los receptores en la superficie celular que median su actividad biológica.

Los efectos de la prolactina se limitan a los tejidos que expresan el receptor de la misma, en particular en la glándula mamaria. La prolactina desempeña una función importante en la inducción del crecimiento y la diferenciación del epitelio ductal y lobuloalveolar y es esencial para la lactancia. Los receptores de prolactina están presentes en muchos otros sitios, incluido el hipotálamo, hígado, glándulas suprarrenales, testículos, ovarios, próstata y sistema inmunitario, lo que sugiere que la prolactina desempeña múltiples funciones fuera de la mama; sus efectos fisiológicos en estos sitios aún están mal identificados.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS HORMONAS SOMATOTRÓPICAS

PRODUCCIÓN EXCESIVA DE HORMONAS SOMATOTRÓPICAS. Los síndromes de secreción excesiva de GH y prolactina por lo general son causados por adenomas de las células somatotróficas o lactotrofas que secretan en exceso la hormona respectiva.

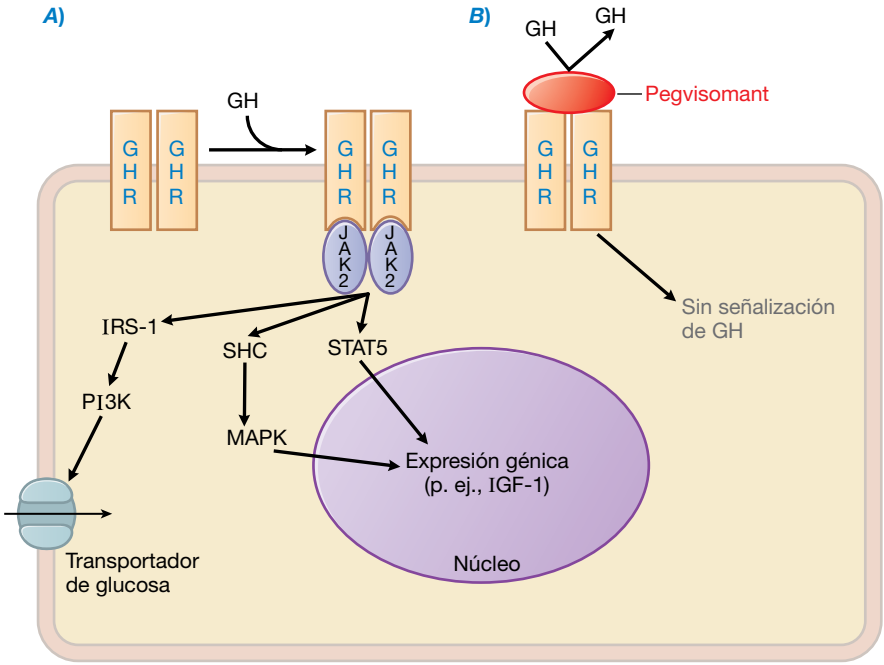


Figura 38-5 *Mecanismos de acción de la hormona de crecimiento y prolactina y antagonismo del receptor de GH.* ***A)*** La unión de GH al homodímero del receptor de hormona del crecimiento (GHR) induce la autofosforilación de JAK2. Más tarde JAK2 causa fosforilación de las proteínas citoplásmicas que activan las vías de señalización subsiguientes, incluida STAT5 y mediadores de MAPK, que finalmente modula la expresión génica. El receptor de prolactina con relación estructural también es un ligando que activa los homodímeros que reclutan las vías de señalización JAK-STAT. GHR también activa IRS-1, que media el incremento de la expresión de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. ***B)*** Pegvisomant es una variante pegilada recombinante de GH humana y tiene gran afinidad por los antagonistas de GH que interfieren con la señalización de la hormona del crecimiento. JAK2, cinasa Janus 2; IRS-1, sustrato 1 de receptor de insulina; PI3K, fosfatidilinositol-3 cinasa; STAT, transductoras de señales de activador de la transcripción; MAPK, proteínas cinasas activadas por mitógeno; SHC, proteínas que contienen homología Src.

Manifestaciones clínicas de exceso de GH. El exceso de GH causa síndromes clínicos diferentes dependiendo de la edad del paciente. Si aún no ha ocurrido la fusión de las epífisis, el exceso de GH causa incremento del crecimiento longitudinal, con gigantismo. En adultos, el exceso de dicha hormona causa acromegalia. Los síntomas y signos de acromegalia (p. ej., artropatía, síndrome de túnel del carpo, visceromegalia generalizada, macroglosia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, cefalea, letargo, sudoración excesiva y apnea del sueño) progresan con lentitud y a menudo se retrasa el diagnóstico. La mortalidad se incrementa al doble con respecto a grupos de edades similares, predominantemente por incremento de las muertes por enfermedad cardiovascular.

Manifestaciones clínicas de exceso de prolactina. La *hiperprolactinemia* es una anomalía endocrina relativamente común que puede producir enfermedades hipotalámicas hipofisarias que intervienen con el suministro de señales dopaminérgicas inhibidoras, por insuficiencia renal, por hipotiroidismo primario relacionado con incremento de las concentraciones de TRH o bien, por el tratamiento con antagonistas de los receptores de DA. Más a menudo, la hiperprolactinemia es causada por adenomas hipofisario secretores de prolactina. Las manifestaciones de exceso de prolactina en mujeres incluyen galactorrea, amenorrea e infertilidad. En varones, la hiperprolactinemia causa pérdida de la libido, disfunción eréctil e infertilidad.

ALTERACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HORMONAS SOMATOTRÓPICAS

Manifestaciones clínicas de deficiencia de hormona del crecimiento. Los niños con deficiencia de GH presentan talla baja, retraso de la edad ósea y baja velocidad de crecimiento ajustada para la edad. La deficiencia de GH en adultos se asocia con disminución de la masa muscular y de la capacidad para realizar ejercicio, disminución de la densidad ósea, alteración de la función psicosocial e incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares. El diagnóstico de deficiencia de GH debe establecerse en niños con talla > 2 a 2.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, retraso de la edad ósea y disminución de la velocidad de crecimiento que una talla calculada en la edad adulta sustancialmente inferior al promedio de la talla de los padres. En adultos, la deficiencia evidente de GH suele ser conse-

cuencia de lesiones hipofisarias causadas por adenomas hipofisario funcionales o no funcionales, por traumatismos o bien, está relacionado con cirugía o radioterapia por tumoraciones hipofisarias o suprasillares. Casi todos los pacientes con múltiples déficit de otras hormonas hipofisarias tienen deficiencia de la secreción de GH.

Deficiencia de prolactina. La deficiencia de prolactina puede ser consecuencia de alteraciones que afectan a la glándula hipofisaria, pero la prolactina no se administra como parte del tratamiento de sustitución endocrina.

FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS HORMONALES DE LA SOMATOTROPINA

EXCESO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Las opciones terapéuticas en casos de gigantismo/acromegalia incluyen cirugía transesfenoidal, radiación y fármacos que inhiben la secreción o la acción de la GH.

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA. El desarrollo de análogos sintéticos de SST ha revolucionado el tratamiento médico de la acromegalia. El objetivo del tratamiento es disminuir las concentraciones de GH < 2.5 ng/ml después de una prueba de tolerancia a la glucosa y llevar las concentraciones de IGF-1 a un intervalo normal para la edad y género. Se utilizan ampliamente dos análogos de SST, el *octreótido* y el *lanreótido*, derivados sintéticos con semivida prolongada y que se unen de manera preferencial a los receptores SST2 y SST5 (figura 38-3). El octreótido (100 μg) que se administra por vía subcutánea cada 8 h tiene una actividad biológica de 100%; alcanza su efecto máximo en 30 min, tiene una semivida cercana a 90 min y la duración de acción es de casi 12 h. La presentación de liberación lenta y acción prolongada reduce en gran medida la frecuencia de la inyección. El octreótido de dicha presentación, administrado por vía intramuscular en dosis de 20 o 30 mg una vez cada cuatro semanas, es al menos tan eficaz como la preparación regular y es bien tolerada. Una dosis baja de 10 mg por inyección debe utilizarse en pacientes que requieren hemodiálisis o que padecen cirrosis hepática. Además de su efecto en la secreción de GH, el octreótido puede disminuir el tamaño tumoral, aunque por lo general se reanuda el crecimiento tumoral después de que se ha detenido el tratamiento con octreótido.

El *lanreótido* es un análogo octapeptídico de SST, de acción prolongada, que causa supresión prolongada de la secreción de GH cuando se administra en una dosis intramuscular de 30 mg. Su eficacia parece comparable a la de la formulación de octreótido de acción prolongada; su duración de acción es más breve y, por tanto, se administra a intervalos de 10 o 14 días. Una preparación acuosa supersaturada de lanreótido, *lanreótido autogel* ha sido aprobada para su uso en Estados Unidos. Se encuentra disponible en jeringas prerrellenadas que contienen 60, 90 o 120 mg de lanreótido y que se administran en inyección subcutánea profunda una vez cada cuatro semanas.

El *pasireótido* es un análogo ciclohexapeptídico de SST que se aprobó para el tratamiento de la enfermedad de Cushing en pacientes que no son elegibles para cirugía hipofisaria o en aquellos en quienes ha fallado la cirugía. El pasireótido se une a múltiples receptores de SST (1, 2, 3 y 5) pero tiene mayor afinidad por el receptor SST 5. El intervalo de dosis recomendada es de 0.3 a 0.9 miligramos administrados por inyección subcutánea cada 12 horas.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios GI (que incluyen diarrea, náuseas y dolor abdominal) ocurren en más de 50% de los pacientes que reciben octreótido. Estos síntomas suelen disminuir con el paso del tiempo y no requieren la interrupción del tratamiento. Casi 25% de los pacientes que reciben octreótido desarrollan cálculos biliares, tal vez por disminución de la contracción de la vesícula biliar y de la secreción de bilis. En comparación con SST, el octreótido reduce la secreción de insulina en menor grado y con poca frecuencia afecta el control glucémico. Puede ocurrir bradicardia y prolongación del intervalo QT en pacientes con cardiopatía subyacente. Los efectos inhibidores en la secreción de TSH pueden ocasionar hipotiroidismo y debe valorarse la función tiroidea en forma periódica. La incidencia y gravedad de los efectos secundarios relacionados con lanreótido y pasireótido son similares a los del octreótido. El pasireótido suprime la secreción de ACTH en la enfermedad de Cushing y puede ocasionar disminución de la secreción de cortisol y causar hipocortisolismo.

Otros usos terapéuticos. La SST antagoniza la secreción de GH y también la de otras hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Así, el octreótido y las formulaciones de análogos de SST de liberación lenta se han utilizado para el tratamiento de los síntomas relacionados con tumores carcinoides metastásicos (p. ej., rubor cutáneo y diarrea) y adenomas que secretan péptido intestinal vasoactivo (p. ej., diarrea acuosa). El octreótido también es el tratamiento preferido para pacientes que han desarrollado adenomas de células tirotrofas que secretan cantidades excesivas de TSH.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. Pegvisomant es un antagonista de los receptores de GH aprobado para el tratamiento de la acromegalia; se une al receptor de GH pero no activa el sistema de señalización JAK-STAT ni estimula la secreción de IGF-1 (figura 38-5); se administra por vía subcutánea en dosis de carga de 40 mg, seguida de la administración de 10 mg/día. Con base en las concentraciones séricas de IGF-1, la dosis se ajusta a intervalos de cuatro a seis semanas hasta un máximo de 40 mg/día. Pegvisomant no debe utilizarse en pacientes con elevación inexplicada de transaminasas hepáticas y deben vigilarse las pruebas de función hepática en todos los pacientes. Además, ha ocurrido lipohipertrofia en los sitios de inyección, que en ocasiones requieren la interrupción del tratamiento; esto parece reflejar la inhibición de acciones directas de la GH en los adipocitos. Por preocupaciones de

que la pérdida del asa de retroalimentación negativa de GH e IGF-1 puede incrementar el crecimiento de adenomas secretores de GH, se recomienda fuertemente la vigilancia cuidadosa mediante resonancia magnética nuclear hipofisaria.

EXCESO DE PROLACTINA

Las opciones terapéuticas para pacientes con prolactinomas incluyen cirugía transesfenoidal, radiación y tratamiento con agonistas de los receptores de DA, que suprimen la producción de prolactina mediante la activación de los receptores D_2.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DA. La *bromocriptina*, *cabergolina* y *quinagolida* alivian el efecto inhibidor de la prolactina sobre la ovulación y permiten que la mayor parte de las pacientes con prolactinomas se embaracen. La bromocriptina en términos generales se recomienda para la inducción de la fertilidad en pacientes con hiperprolactinemia. La quinagolida no debe utilizarse cuando se desea el embarazo. Estos fármacos por lo general disminuyen la secreción de prolactina y el tamaño del adenoma. Con el paso del tiempo, en especial con cabergolina, el prolactinoma puede disminuir el tamaño hasta un grado tal que el fármaco puede interrumpirse sin recurrencia de la hiperprolactinemia.

BROMOCRIPTINA. Es un agonista de los receptores de DA contra el cual se compara cualquier nuevo fármaco. La bromocriptina es un alcaloide semisintético de la ergotamina que interactúa con los receptores D_2 para inhibir la liberación espontánea e inducida por TRH de la prolactina; en menor grado, también activan los receptores D_1. La dosis oral de bromocriptina se absorbe bien; sin embargo, sólo 7% de la dosis alcanza la circulación sistémica por su amplio metabolismo de primer paso hepático. La bromocriptina tiene una semivida de eliminación breve (entre 2 y 8 h). Fuera de Estados Unidos se encuentra disponible una preparación oral de liberación lenta. La bromocriptina puede administrarse por vía vaginal (2.5 mg una vez al día), con menos efectos secundarios GI. La bromocriptina normaliza las concentraciones séricas de prolactina en pacientes con prolactinomas y disminuye el tamaño del tumor en más de 50% de las pacientes. El adenoma subyacente, la hiperprolactinemia y el crecimiento tumoral presentan recurrencia después de la interrupción del tratamiento. En concentraciones más elevadas, la bromocriptina se utiliza para el tratamiento del acromegalia y se utilizan concentraciones incluso más elevadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (capítulo 22).

Efectos secundarios. Los efectos indeseables comunes incluyen náusea, vómito, cefalea e hipotensión postural. Con menos frecuencia se observan congestión nasal, vasoespasmo de los dedos así como efecto sobre el SNC lo que incluye psicosis, alucinaciones, pesadillas o insomnio. Estos efectos adversos pueden disminuirse al iniciar con dosis bajas (1.25 mg) administradas al ir a la cama por la noche junto con un bocadillo. Las pacientes a menudo desarrollan tolerancia a los efectos adversos.

CABERGOLINA. La cabergolina es un derivado de la ergotamina con una semivida larga (cercana a 65 h), con mayor afinidad y selectividad por los receptores D_2 en comparación con la bromocriptina. Sufre metabolismo significativo de primer paso en el hígado. La cabergolina es el fármaco preferido para el tratamiento de la hiperprolactinemia; se inicia con dosis de 0.25 mg dos veces por semana o 0.5 mg una vez por semana. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 1.5 a 2 mg dos o tres veces por semana según se tolere; la dosis sólo debe incrementarse una vez cada cuatro semanas. La cabergolina induce remisión en un número significativo de pacientes con prolactinomas. También se utiliza en algunos pacientes con acromegalia, en dosis más elevadas.

Efectos secundarios. En comparación con la bromocriptina, la cabergolina tiene una tendencia mucho más baja para inducir náusea, aunque ésta también puede causar hipotensión y mareos. La cabergolina se ha relacionado con valvulopatía cardiaca, un efecto que parece reflejar actividad agonista al nivel de receptor $5\text{-}HT_{2B}$ de la serotonina.

QUINAGOLIDA. La quinagolida es un agonista D_2 no derivado de la ergotamina con una semivida de 22 h; se administra una vez al día en dosis de 0.1 a 0.5 mg/día. No se ha aprobado para su uso en Estados Unidos, pero se ha utilizado en ese territorio.

DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

SOMATOTROPINA. Está bien establecido el tratamiento de sustitución en niños con deficiencia de GH y se está incrementando su aceptación en adultos con dicha deficiencia. A la fecha, la GH humana se produce por tecnología de DNA recombinante. El término *somatotropina* hace referencia a muchas preparaciones de GH cuyas secuencias son similares con la GH original; *somatrem* hace referencia a un derivado de GH con una metionina adicionales en el extremo amino terminal, que ya no se encuentra disponible en Estados Unidos.

Farmacocinética. Como hormona peptídica, la GH se administra por vía subcutánea con una biodisponibilidad de 70%. Aunque la semivida de GH en la circulación es de sólo 20 min, su semivida biológica es considerablemente más prolongada y es suficiente la administración una vez al día.

Indicaciones para el tratamiento con hormona del crecimiento. La deficiencia de GH en niños es una causa bien aceptada de talla baja. Con el advenimiento de suministros prácticamente ilimitados de GH recombinante, el tratamiento se ha ampliado a niños con otras enfermedades relacionadas con talla baja, pese a la producción adecuada de GH, lo que incluye los síndromes de Turner, Noonan, y de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, niños que al nacimiento tienen bajo peso para su edad gestacional y niños con talla baja idiopática (> 2.25 desviaciones estándar por debajo del valor de la media para la talla con base en la edad y género, pero índices de laboratorio normal en las concentraciones de GH). Los adultos con deficiencia grave de GH pueden beneficiarse del tratamiento de sustitución con esta hormona. La FDA también aprobó el tratamiento con GH para el síndrome de desgaste relacionado con sida y para la malabsorción relacionada con el síndrome de intestino corto (basado en que la GH estimula la adaptación de las células del epitelio GI).

Contraindicaciones. La GH no debe utilizarse en pacientes con enfermedad aguda crítica por las complicaciones que se observan a menudo después de cirugía abdominal o cardiaca abierta, traumatismos accidentales múltiples o insuficiencia respiratoria aguda. No debe utilizarse GH en pacientes que tienen datos de neoplasia y debe completarse el tratamiento antitumoral antes de que se inicie el tratamiento con GH. Otras contraindicaciones incluyen retinopatía proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa grave. En el síndrome de Prader-Willi se ha observado muerte súbita cuando se administra GH a niños con obesidad grave o que tienen afección respiratoria grave.

Usos terapéuticos. En niños con deficiencia de GH, por lo general se administra la somatotropina en dosis de 25 a 50 μg/kg por día por vía subcutánea por las tardes; se han empleado dosis diarias más elevadas (p. ej., 50 a 67 μg/kg) para pacientes con síndrome de Noonan o síndrome de Turner, que tienen resistencia parcial a la GH. En niños con deficiencia evidente de GH, en ocasiones se utiliza la medición de las concentraciones de IGF-1 para vigilar la respuesta inicial y el apego terapéutico; la respuesta a largo plazo se vigila mediante valoración estrecha de la talla, en ocasiones en combinación con medición de las concentraciones séricas de IGF-1. La GH se continúa hasta que se cierren las epífisis y también puede prolongarse hacia el periodo de transición de la infancia a la edad adulta. Para adultos, la dosis típica inicial es de 150 a 300 μg/día, con el uso de dosis más elevadas en pacientes jóvenes en el periodo de transición desde el tratamiento pediátrico. La elevación de las concentraciones séricas de IGF-1 con los efectos secundarios persistentes obligan a disminuir la dosis; por el contrario, la dosis puede incrementarse (por lo general en 100 a 200 μg/día) si la concentración sérica de IGF-1 no ha alcanzado cifras normales después de dos meses de tratamiento con GH. Como los estrógenos inhiben la acción de la GH, las mujeres que toman estrógenos orales (pero no transdérmicos) pueden requerir dosis más elevadas para lograr las cifras deseadas de IGF-1.

Efectos secundarios del tratamiento con hormona del crecimiento. En niños, el tratamiento con GH se asocia con muy pocos efectos secundarios. Rara vez, los pacientes desarrollan hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náusea o vómito. A causa de esto, se recomienda el examen de fondo de ojo al inicio del tratamiento y en lo sucesivo, a intervalos periódicos. El consenso es que la GH no debe administrarse en el primer año después del tratamiento de tumores en pacientes pediátricos, lo que incluye leucemia o durante los primeros dos años después del tratamiento para meduloblastoma o ependimomas. Como se ha reportado incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, deben vigilarse de manera periódica las concentraciones de glucosa en ayuno a lo largo del tratamiento. Por último, un crecimiento demasiado rápido puede asociarse con deslizamiento epifisario o escoliosis. Los efectos secundarios relacionados con el inicio del tratamiento con GH en adultos incluyen edema periférico, síndrome del túnel del campo, artralgias y mialgias, los cuales ocurren con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada u obesos y en general responden a la disminución de la dosis. Los estrógenos (p. ej., píldoras anticonceptivas y complementos de estrógenos) inhiben la acción de la GH. El tratamiento con GH puede incrementar la inactivación metabólica de glucocorticoides en el hígado.

FACTOR DE CRECIMIENTO 1 SIMILAR A LA INSULINA. Con base en la hipótesis de que la GH actuará de manera predominante a través del incremento de la IGF-1 (figura 38-2), se ha desarrollado IGF-1 para su uso terapéutico. La FDA aprobó el uso de IGF-1 humano recombinante (mecasermina) y de la combinación de IGF-1 humano recombinante con su proteína transportadora, IGFBP-3 (rinfabato de mecasermina). Esta última preparación dejó de utilizarse en el tratamiento de pacientes con talla baja por problemas de patentes, aunque se encuentra disponible para otras alteraciones como resistencia grave a la insulina, distrofia muscular y síndrome de redistribución adiposa relacionada con VIH.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La mecasermina se administra en inyección subcutánea y la absorción es prácticamente completa. La IGF-1 se encuentra en la circulación unida a seis proteínas; un complejo ternario que incluye IGFBP-3 y la subunidad lábil ácida corresponde a más de 80% de la IGF-1 circulante. La unión a proteínas prolonga la semivida de IGF-1 a casi 6 h. Se ha demostrado que el hígado y riñón metabolizan la IGF-1.

Usos terapéuticos. La mecasermina fue aprobada por la FDA para pacientes con alteración del crecimiento secundario a mutación en el receptor de GH por la vía de señalización correceptor, pacientes que desarrollan anticuerpos contra GH que interfieren con su acción y pacientes con defectos génicos de IGF-1 que ocasionan deficiencia primaria de IGF-1. Por lo común la dosis inicial es de 40 a 80 μg/kg por dosis cada 12 h por vía subcutánea, con un máximo de 120 μg/kg por dosis cada 12 h. En pacientes con alteración del crecimiento secundario a deficiencia de GH o con

talla baja idiopática, la mecasermina estimula el crecimiento lineal pero es menos eficaz que el tratamiento convencional utilizando GH recombinante.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios de la mecasermina incluyen hipoglucemia y lipohipertrofia. Para disminuir la frecuencia de hipoglucemia, la mecasermina debe administrarse poco antes o después de los alimentos o bocadillos. Se ha observado hipertrofia del tejido linfoide, lo que incluye el aumento de tamaño de las amígdalas, y puede requerir intervención quirúrgica. Otros efectos secundarios son similares a los relacionados con el tratamiento con GH.

Contraindicaciones. La mecasermina no debe utilizarse para favorecer el crecimiento en pacientes con epífisis cerradas. No debe administrarse a pacientes con neoplasia activa o sospechada y debe interrumpirse si aparecen datos del desarrollo de neoplasias.

HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

La *sermorelina* es una forma sintética de GHRH humana que corresponde en secuencia a los primeros 29 aminoácidos de la GHRH humana (un péptido de 44 aminoácidos) y que tiene actividad biológica plena. Aunque la sermorelina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de GH y como agente diagnóstico para diferenciar entre enfermedad hipotalámica hipofisaria, el fármaco fue retirado del comercio en Estados Unidos a finales del año 2008.

HORMONAS GLUCOPROTEÍNICAS: TSH Y GONADOTROPINAS

Las gonadotropinas incluyen *LH*, *FSH* y *hCG*. Se conocen como gonadotropinas por sus acciones en las gónadas. Junto con TSH, constituyen la familia de glucoproteínas de hormonas hipofisarias (cuadro 38-2). Cada hormona es un heterodímero glucosilado que contiene una subunidad común y una subunidad β diferente que confieren especificidad de acción.

Las células gonadotróficas sintetizan y secretan LH y FSH; este grupo celular constituye casi 10% de las células secretoras de hormonas en la adenohipófisis. La hCG es producida por la placenta sólo en primates y equinos. La GnRH estimula la producción de gonadotropinas hipofisarias, la cual está aún más regulada por los efectos de la retroalimentación de las hormonas gonadales (figura 38-6; véase la figura 40-2 y capítulos 40 y 41). Se mide la TSH en el diagnóstico de enfermedades tiroideas y se utiliza la TSH recombinante en la valoración y tratamiento del cáncer tiroideo bien diferenciado (capítulo 39).

FISIOLOGÍA DE LAS GONADOTROPINAS

ASPECTOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LAS GONADOTROPINAS. Los residuos de carbohidratos en las gonadotropinas influyen en sus tasas de eliminación de la circulación y también participan en la activación de los receptores de gonadotropinas. Entre las subunidades de las gonadotropinas, la de hCG es la más divergente porque contiene una extensión de 30 aminoácidos en el extremo carboxilo terminal y residuos adicionales de carbohidratos que prolongan su semivida. La larga semivida de la hCG tiene cierta relevancia clínica para su uso en tecnología de reproducción asistida (capítulo 66).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS. El regulador predominante de la síntesis y secreción de gonadotropinas es el péptido hipotalámico GnRH. Es un decapéptido con bloqueo de los extremos amino y carboxilo terminal, derivado del desdoblamiento proteólitico de un precursor peptídico de 92 aminoácidos.

La liberación de GnRH es pulsátil y se encuentra controlada por un generador de pulsos neurales hipotalámicos (principalmente en el núcleo arqueado) que controla la frecuencia y amplitud de la liberación de GnRH. El generador de pulsos de GnRH se encuentra activo al final de la vida fetal y por casi un año después del nacimiento, pero más tarde disminuye de manera considerable. Poco antes de la pubertad, disminuye la inhibición por el SNC y se incrementa la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH, en particular durante el sueño. Conforme progresa la pubertad, se incrementan aún más los pulsos de GnRH en amplitud y frecuencia hasta que se establece un patrón normal adulto. La liberación intermitente de GnRH es crucial para la síntesis y liberación apropiadas de gonadotropinas; la administración continua de GnRH ocasiona desensibilización y regulación descendente de los receptores de GnRH en las células gonadotróficas hipofisarias.

Bases moleculares y celulares de la acción de GnRH. La GnRH produce señales a través de un GPCR específico en las células gonadotróficas que activan $G_{q/11}$ y que estimulan la vía de PLC-IP_3-Ca^{2+} (capítulo 3), lo que ocasiona incremento en la síntesis y secreción de ADH y FSH. Aunque el cAMP no es el principal mediador de la acción de GnRH, la unión de GnRH a su receptor también incrementa la actividad de adenilato ciclasa. Los receptores de GnRH también se encuentran presentes en ovarios, testículos y otros sitios, donde aún debe establecerse su importancia fisiológica.

Otros reguladores de la producción de gonadotropinas. Los esteroides gonadales regulan la producción de gonadotropinas al nivel de la hipófisis e hipotálamo, pero predominan los efectos en el hipotálamo (figura 38-6). Los efectos de

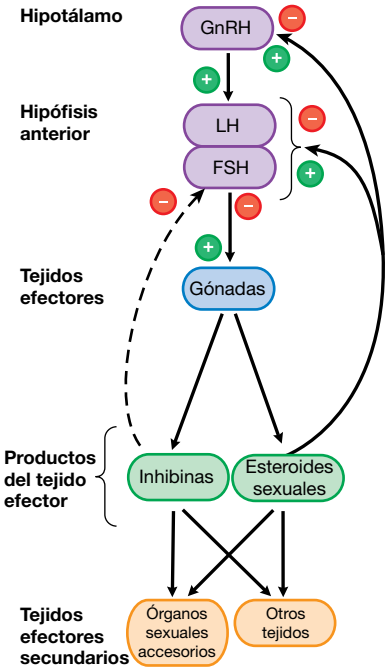


Figura 38-6 *Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas*. Un solo factor liberador hipotalámico, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) controla la síntesis y liberación de ambas gonadotropinas (LH y FSH) en varones y mujeres. Las hormonas esteroides gonadales (andrógenos, estrógenos y progesterona) ejercen inhibición por retroalimentación negativa al nivel de la hipófisis e hipotálamo. El pico preovulatorio de estrógenos también ejerce efectos estimuladores al nivel de la hipófisis del hipotálamo. Las inhibinas son la familia de hormonas polipeptídicas producidas por las gónadas que inhiben de manera específica la secreción de FSH por la hipófisis.

retroalimentación negativa de los esteroides gonadales dependen del sexo, concentración y tiempo. En las mujeres, las concentraciones bajas de estradiol y progesterona inhiben la producción de gonadotropinas, principalmente a través de la acción de opioides sobre el generador de pulsos neurales. Las concentraciones más elevadas y más sostenidas de estradiol tienen un efecto de retroalimentación positiva que finalmente ocasiona un pico de gonadotropinas que desencadenan la ovulación. En los varones, la testosterona inhibe la producción de gonadotropinas, en parte por acciones directas y en parte a través de la conversión a estradiol por acción de la aromatasa. La producción de gonadotropinas también está regulada por *inhibinas*, que son miembros de una familia de proteínas morfogenéticas de proteínas de señalización secretadas. Las inhibinas A y B son producidas por células de la granulosa en el ovario y por las células de Sertoli en los testículos, en respuesta a las gonadotropinas y a factores locales de crecimiento. Actúan directamente en la hipófisis para inhibir la secreción de FSH sin afectar la secreción de LH.

BASES MOLECULARES Y CELULARES DE LA ACCIÓN DE LAS GONADOTROPINAS. Las acciones de LH y hCG en los tejidos efectores son mediadas por receptores de LH; las acciones de FSH son mediadas por un receptor para FSH. Los receptores de FSH y LH se acoplan con G_s para activar la vía de adenilato ciclasa-cAMP. Con concentraciones más elevadas del ligando, los receptores de gonadotropinas ocupados por agonistas también activan las vías de señalización de PKC y Ca^{2+} a través de efectos mediados por G_q en PLC_β. La mayor parte de las acciones de las gonadotropinas pueden simularse con análogos del cAMP.

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS GONADOTROPINAS. *En varones* la LH actúa sobre las células de Leydin testiculares para estimular la síntesis de novo de andrógenos, principalmente *testosterona* a partir del colesterol. La FSH actúa sobre las células de Sertoli y para estimular la producción de proteínas y de nutrientes necesarios para la maduración de los espermatozoides. *En mujeres* las acciones de la FSH y la LH son más complicadas. La FSH estimula el crecimiento de los folículos ováricos en desarrollo e induce la expresión de receptores de la LH en las células de la teca y la granulosa. La FSH también regula la expresión de aromatasa en las células de la granulosa, estimulando así la producción de *estradiol*. La LH actúa sobre las células de la teca para estimular la síntesis de novo de *androstenediona*, el principal precursor de los estrógenos ováricos en mujeres premenopáusicas (figura 40-1). La LH también es necesaria para la rotura del folículo dominante durante la ovulación y para la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo.

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS

Los trastornos clínicos del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas pueden manifestarse como alteraciones en las concentraciones y efectos de los esteroides sexuales (hipogonadismo, hipergonadismo) o afectar de manera negativa la reproducción. La producción deficiente de esteroides sexuales que es consecuencia de efectos hipotalámicos hipofisarios se conoce como *hipogonadismo hipogonadotrópico* porque las concentraciones circulantes de gonadotropinas son bajas o indetectables. Por el contrario, los trastornos reproductivos causados por procesos que afectan directamente la función gonadal se conocen como *hipergonadotrópicos* porque la alteración en la producción de esteroides sexuales ocasiona pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa, con lo que se incrementa en la síntesis y secreción de gonadotropinas.

GnRH Y ANÁLOGOS DE AGONISTAS SINTÉTICOS

Se ha utilizado un péptido sintético que comprende una secuencia original de GnRH, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos en trastornos de la reproducción humana. Además, se han sintetizado varios análogos de GnRH con modificaciones estructurales y se han comercializado.

GnRH SINTÉTICA. La FDA aprobó la GnRH sintética; los problemas con su disponibilidad ha limitado su uso clínico en Estados Unidos. Como péptido, la gonadorelina se administra por vía subcutánea o intravenosa. Se absorbe bien después de la inyección subcutánea y tiene una semivida circulantes de alrededor de 2 a 4 min. Para usos terapéuticos, debe administrarse de manera pulsátil a fin de evitar la regulación descendente de los receptores de GnRH.

CONGÉNERES DE GnRH. Los congéneres sintéticos agonistas de GnRH tienen una semivida más larga que la GnRH original. Después de la estimulación transitoria de la secreción de gonadotropinas, causan regulación descendente de los receptores de GnRH que inhibe la secreción de gonadotropinas. Los agonistas de GnRH disponibles contienen sustitutos de las secuencias originales en la posición 6 que protegen contra la proteólisis y sustituciones al nivel del extremo carboxilo terminal lo que mejora la afinidad de unión a los receptores. En comparación con la GnRH, estos análogos muestran mayor potencia y duración de acción más prolongada (cuadro 38-3 del texto original de la 12a. edición).

Farmacocinética. Las numerosas formulaciones de agonistas de GnRH tienen diversas aplicaciones, lo que incluye efectos relativos a corto plazo (p. ej., tecnología de reproducción asistida) y una acción más prolongada (p. ej., formas de depósito que inhiben la secreción de gonadotropinas en pubertad precoz dependiente de GnRH). La tasa e intensidad de la absorción varía de forma considerable. Las formulaciones intranasales tienen biodisponibilidad que es considerablemente menor que la de las formulaciones parenterales (alrededor de 4%).

Usos clínicos. La leuprolida es un agonista de GnRH de depósito que se utiliza con fines diagnósticos para diferenciar entre pubertad precoz dependiente o independiente de GnRH. La leuprolida de depósito (3.75 mg) se inyecta por vía subcutánea y 2 h más tarde se miden las concentraciones séricas de LH. Una concentración de LH > 6.6 mUI/ml es diagnóstico de enfermedad dependiente de GnRH (de origen central). Desde el punto de vista clínico se han utilizado varios agonistas de GnRH para lograr la castración farmacológica en trastornos que responden a la reducción en los esteroides gonadales. Una indicación clara es en niños con pubertad precoz dependiente de GnRH, cuya maduración sexual puede detenerse con efectos secundarios mínimos mediante la administración crónica de la forma de depósito de agonistas de GnRH. Los agonistas de GnRH de acción prolongada se utilizan para el tratamiento paliativo de tumores que responden a hormonas (p. ej., cáncer mamario o prostáticos), por lo general en combinación con fármacos que antagonizan la biosíntesis de esteroides sexuales a fin de evitar incrementos transitorios en las concentraciones de hormonas (capítulos 40 a 42). Los agonistas de GnRH también se utilizan para suprimir las enfermedades que responden a los esteroides como endometriosis, miomas uterinos, porfiria intermitente aguda y priapismo. Las preparaciones de depósito pueden administrarse por vía subcutánea o intramuscular una vez al mes o cada tres meses. Los agonistas de GnRH de acción prolongada se han utilizado para evitar un pico prematuro de LH y, por tanto, de la ovulación en varios protocolos de estimulación ovárica para la fertilización *in vitro*.

Efectos secundarios. Los agonistas de acción prolongada por lo general son bien tolerados y sus efectos secundarios son los que sería de esperarse cuando se inhibe la producción de esteroides gonadales (p. ej., en bochornos y disminución de la densidad ósea en ambos sexos, sequedad y atrofia vaginal en mujeres así como disfunción eréctil en varones). A causa de estos efectos, el tratamiento de enfermedades que no ponen en riesgo la vida, como endometriosis o fibrosis uterinos por lo general se limita a seis meses. La vigilancia farmacológica después de la comercialización observó un incremento en la incidencia de apoplejía hipofisaria, un síndrome de cefalea, manifestaciones neurológicas y alteración de la función hipofisaria que suele ser consecuencia del infarto de un adenoma hipofisario. Los agonistas de GnRH están contraindicados en mujeres embarazadas (categoría X de la FDA).

Formulaciones e indicaciones. La **leuprolida** está formulada en múltiples dosis para inyección: subcutánea (500 mg/día), subcutánea de depósito (7.5 mg/mes; 22.5 mg/tres meses; 30 mg/cuatro meses; 45 mg/seis meses) e intramuscu-

lar de depósito (3.75 mg/mes; 11.25 mg/tres meses). Se aprobó para el tratamiento de la endometriosis, miomas uterinos, cáncer prostático avanzado y pubertad precoz central. La **goserelina** está formulada como implante subcutáneo (3.6 mg/mes; 10.8 mg/12 semanas). Se aprobó para la endometriosis y cáncer prostático y mamario avanzado. La **histrelina** está formulada como implante subcutáneo (50 mg/12 meses). Se aprobó para el tratamiento de la pubertad precoz central y para el cáncer prostático avanzado. La **nafarelina** está formulada como spray nasal (200 µg por atomización). Se aprobó para la endometriosis (400 µg/día) y para la pubertad precoz central (1 600 µg/día). La **triptorelina** se formuló como inyección intramuscular de depósito (3.75 mg/mes; 11.25 mg/12 semanas) y se ha aprobado para el cáncer prostático avanzado. La *busrelina* y *deslorelina* no están disponibles en Estados Unidos.

ANÁLOGOS ANTAGONISTAS DE GnRH

La FDA ha aprobado dos antagonistas de GnRH, *ganirelix* y *cetrorelix*, para suprimir el pico de LH y de esta forma evitar la operación prematura en protocolos de estimulación ovárica (capítulo 66).

Ambos antagonistas de GnRH se formularon para administración subcutánea. La biodisponibilidad es mayor de 90% en 1 a 2 h y la semivida varía dependiendo de la dosis. La administración una vez al día es suficiente para lograr el efecto terapéutico. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en la vigilancia después de la comercialización, en ocasiones con la dosis inicial. Cuando se utiliza en combinación con gonadotropinas inyectadas para reproducción asistida, no se observan los efectos de la supresión de estrógenos (p. ej., bochornos). Está contraindicada la administración de antagonistas de GnRH en mujeres embarazadas (categoría X de la FDA).

Cetrorelix se ha utilizado sin indicación autorizada por la FDA para la endometriosis y miomatosis uterina, ambos trastornos dependientes de los estrógenos. Estos fármacos no incrementan la secreción de gonadotropinas y la biosíntesis de esteroides sexuales, comportándose como antagonistas más que como agonistas.

GONADOTROPINAS NATURALES Y RECOMBINANTES

Las gonadotropinas se utilizan para el diagnóstico y tratamiento en la endocrinología de la reproducción. Para una revisión más amplia de los usos de gonadotropinas en mujeres, véase el capítulo 66.

Las preparaciones originales de gonadotropinas para tratamiento clínico se preparaban a partir de orina humana e incluían la *gonadotropina coriónica*, que se obtenía de la orina de mujeres embarazadas y las *menotropinas*, que se obtienen de la orina de mujeres posmenopáusicas. Las preparaciones muy purificadas de gonadotropinas humanas se preparan hoy en día con tecnología de DNA recombinante y muestran menos variación de un lote a otro. Esta tecnología se utiliza para producir formas de gonadotropina con incremento de la semivida con eficacia clínica superior. Una de dichas gonadotropinas "de diseño", la FSH-CTP, contiene la subunidad β de FSH fusionada con la extensión carboxilo terminal de hCG, con lo que se incrementa de manera considerable la semivida de la proteína recombinante.

PREPARACIONES

HORMONA FOLICULOESTIMULANTE

La FSH ha sido la base para los regímenes de estimulación ovárica o fertilización *in vitro*. Las preparaciones originales de *menotropinas* contenían cantidades casi similares de FSH y LH, así como diversas proteínas urinarias y se administraban por vía intramuscular a fin de disminuir las reacciones locales. La *urofolitropina* se prepara por inmunoconcentración de FSH con anticuerpos monoclonales y tiene la pureza suficiente como para administrarse por vía subcutánea. La cantidad de LH contenida en tales preparaciones disminuía de manera considerable. La FSH recombinante (rFSH) se prepara mediante la expresión de cDNA que codifica las subunidades α y β de FSH humana en líneas celulares de mamíferos, dando origen a productos cuyo patrón de glucosilación es muy similar al de la FSH producida por las células gonadotróficas. Las dos preparaciones disponibles de rFSH (*folitropina α* y *folitropina* β) difieren ligeramente en su estructura de carbohidratos; ambas pueden administrarse por vía subcutánea porque su pureza es considerablemente mayor. Las ventajas relativas de la administración de FSH recombinante en comparación con gonadotropinas derivadas de la orina no se ha establecido de manera definitiva.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La hCG utilizada originalmente en la clínica provenía de la orina de mujeres embarazadas. Se encuentran disponibles varias preparaciones derivadas de la orina; todas se administran por vía intramuscular a causa de las reacciones locales. La hCG recombinante (coriogonadotropina α) ha alcanzado el uso clínico.

LH RECOMBINANTE HUMANA

Se encuentra disponible LH humana producida con tecnología de DNA recombinante y se ha designado como lutropina alfa (capítulo 66).

USOS DIAGNÓSTICOS

Prueba de embarazo. Durante el embarazo, la placenta produce cantidades significativas de hCG, la cual puede detectarse en la orina materna. Los equipos para detección de embarazo de venta sin receta contienen anticuerpos espe-

cíficos para una subunidad singular del análisis cualitativo de hCG para la presencia de hCG y puede detectar embarazo unos cuantos días después de que la mujer tuvo su primer periodo con amenorrea.

Momento de la ovulación. La ovulación ocurre alrededor de 36 h después de la aparición del pico de LH. Por tanto, las concentraciones urinarias de LH, medidas con equipos de radioinmunoanálisis de venta sin receta, pueden utilizarse para predecir el tiempo de la ovulación.

Ubicación de enfermedades endocrinas. La medición de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH con radioinmunoanálisis específicos para subunidad β es útil para el diagnóstico de varios trastornos reproductivos. Las concentraciones bajas o indetectables de LH y FSH indican hipogonadismo hipogonadotrópico y sugieren enfermedad hipotalámica hipofisaria, mientras que altas concentraciones de gonadotropinas sugieren enfermedades gonadales primarias. Una concentración plasmática de FSH ≥ 10 a 12 mUI/ml en el día tres del ciclo menstrual se asocia con reducción de la fertilidad.

La administración de hCG puede utilizarse para estimular la producción de testosterona y, por tanto, para valorar la función de las células del Leydig en varones en quienes se sospecha padecen hipogonadismo primario (p. ej., retraso de la pubertad). Se miden las concentraciones séricas de testosterona después de múltiples inyecciones de hCG. Una disminución en la respuesta de testosterona a la administración de hCG indican insuficiencia de las células de Leydig; una respuesta normal de testosterona sugiere un trastorno hipotalámico-hipofisario y función normal de las células de Leydig.

USOS TERAPÉUTICOS

Infertilidad masculina. En varones con alteración de la fertilidad, secundaria a deficiencia de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotrópico), las gonadotropinas pueden establecer o restaurar la fertilidad. El tratamiento por lo común inicia con hCG (1 500 a 2 000 UI por vía intramuscular o subcutánea) tres veces por semana hasta que las concentraciones plasmáticas de testosterona indiquen la inducción plena de la esteroidogénesis. Más tarde, la dosis de hCG se reduce a 2 000 UI dos veces por semana o 1 000 UI tres veces por semana y la inyección de menotropinas (FSH + LH) o FSH recombinante inyectada tres veces por semana (por lo general en dosis de 150 UI) para la inducción plena de la espermatogénesis.

El efecto secundario más común del tratamiento con gonadotropinas en varones es la ginecomastia, que podría reflejar el incremento en la producción de estrógenos por inducción de aromatasa. La maduración de los testículos prepuberales típicamente requiere tratamiento por más de seis meses. Una vez que se ha iniciado la espermatogénesis, el tratamiento continuo con hCG suele ser suficiente para apoyar la producción de espermatozoides.

Criptorquidia. La criptorquidia, que consiste en la falta de descenso de los testículos hacia el escroto, afecta hasta 3% de los recién nacidos varones a término y se hace menos prevalente conforme avanza la edad posnatal. Los testículos con criptorquidia tienen defectos en la espermatogénesis y se encuentran en alto riesgo de desarrollar tumores de células germinativas. Por tanto, el método actual para la ubicación de los testículos debe realizarse lo más pronto posible, por lo común al año de edad, pero en definitiva, antes del segundo año de vida. Las acciones locales de los andrógenos estimulan el descenso de los testículos; así, la hCG se ha utilizado para inducir el descenso testicular si la criptorquidia no es secundaria a una obstrucción anatómica. El tratamiento suele consistir de la inyección de hCG (3 000 UI/m^2 de área de superficie corporal) por vía intramuscular cada tercer día por seis dosis.

HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS: OXITOCINA Y VASOPRESINA

La estructura de las hormonas neurohipofisarias oxitocina y arginina-vasopresina (también conocida como hormona antidiurética o ADH) y la fisiología y farmacología de la vasopresina se revisan en el capítulo 25. A continuación se hace énfasis en la fisiología de la oxitocina. En el capítulo 66 se describen los usos terapéuticos de la oxitocina sintética como fármaco para estimular al útero y para inducir el incremento del trabajo de parto en mujeres embarazadas selectas y para disminuir la hemorragia puerperal.

FISIOLOGÍA DE LA OXITOCINA

La *oxitocina* es un nonapéptido cíclico que difiere de la vasopresina por sólo dos aminoácidos (capítulo 25). Se sintetiza como un precursor más grande en las neuronas, cuyos cuerpos celulares se ubican en el núcleo paraventricular y, en menor grado, en el núcleo supraóptico en el hipotálamo. El péptido precursor se desdobla con rapidez a la hormona activa y a su neurofisina, se empaca en gránulos secretores como complejo de oxitocina-neurofisina y se secreta de las terminales nerviosas que terminan principalmente en la neurohipófisis. Además, las neuronas oxitocinérgicas que regulan al sistema nervioso autónomo se proyectan a regiones del hipotálamo, tronco del encéfalo y médula espinal. Otros sitios de síntesis de oxitocina incluyen las células lúteas del ovario, el endometrio y la placenta. La oxitocina actúa a través de una GPCR específica (OXT) estrechamente relacionada con V_{1a} y con los receptores V_2 de vasopresina. En el miometrio del ser humano, OXT se acopla con G_q/G_{11} y activa la vía de PLC_β-IP-Ca^{2+} e incrementa la activación de los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje.

El estímulo para la secreción de oxitocina incluye estímulos sensitivos que se originan de la dilatación del cuello uterino y de la vagina y por la succión de la mama. El *estradiol* estimula la secreción de oxitocina, mientras que el polipéptido ovárico *relaxina* inhibe su liberación. Otros factores que afectan principalmente la secreción de vasopresina también tienen cierto impacto en la liberación de oxitocina: el etanol inhibe su liberación; el dolor, deshidratación, hemorragia e hipovolemia estimulan la liberación. Con base en la conducta de la oxitocina administrada por vía intravenosa durante la inducción del trabajo de parto, la semivida plasmática de la oxitocina es cercana a 13 min.

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA OXITOCINA

Útero. La oxitocina estimula la frecuencia y fuerza de las contracciones uterinas. La respuesta uterina a la oxitocina es en términos generales paralela con este incremento en la actividad espontánea y depende en gran medida de estrógenos, los cuales incrementan la expresión de los receptores de oxitocina. Por las dificultades relacionadas con la medición de concentraciones de oxitocina y porque la ausencia de oxitocina hipofisaria en apariencia no compromete el trabajo de parto, la función de la oxitocina en el embarazo es tema de debate. La oxitocina exógena puede incrementar las contracciones rítmicas en cualquier momento, pero ocurre un incremento de ocho veces en la sensibilidad del útero a la oxitocina en la segunda mitad del embarazo, y se acompaña un incremento de 30 veces en el número de receptores de oxitocina. El *atosiban* es un supresor eficaz del trabajo de parto prematuro. La progesterona antagoniza los efectos estimuladores de la oxitocina *in vitro*, y la falta de respuesta a la progesterona en etapas avanzadas del embarazo puede contribuir al inicio normal del trabajo de parto en el ser humano.

Mama. La oxitocina desempeña una función importante en la expulsión de leche. La estimulación de la mama a través de la succión o de la manipulación mecánica induce secreción de oxitocina, lo que causa contracción del mioepitelio que rodea los conductos alveolares en la glándula mamaria. Esta acción fuerza el paso de la leche de los conductos alveolares hacia senos recolectores más grandes, donde se encuentra disponible para la succión por parte del lactante.

Encéfalo. Estudios en roedores y en seres humanos han implicado la oxitocina como un importante regulador del sistema nervioso central relacionado con la confianza y con sistemas autonómicos relacionados con la ansiedad y temor.

USO CLÍNICO DE LA OXITOCINA

La oxitocina se utiliza terapéuticamente sólo para inducir o incrementar el trabajo de parto y para el tratamiento o prevención de la hemorragia puerperal (capítulo 66). La deficiencia de oxitocina relacionada con trastornos de la neurohipófisis afecta el descenso de la leche después del nacimiento del producto y puede ser uno de los primeros signos de insuficiencia hipofisaria por hemorragia puerperal (síndrome de Sheehan); la oxitocina no se utiliza en la clínica, en esta situación.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

39 capítulo Tiroides y fármacos antitiroideos

La *hormona tiroidea* es esencial para el desarrollo normal, en especial del sistema nervioso central (SNC). En el adulto, la hormona tiroidea mantiene la homeostasis metabólica e influye en la función de prácticamente todos los aparatos y sistemas. Dicha hormona contiene yodo, que debe suministrarse a través del consumo dietético. La glándula tiroides contiene grandes reservas de hormona tiroidea en la forma de *tiroglobulina*. Estas reservas mantienen concentraciones sistémicas de hormona tiroidea pese a variaciones en la disponibilidad de yodo y del consumo nutricional. La secreción tiroidea ocurre de manera predominante en forma de la prohormona *tiroxina*, la cual se convierte en el hígado y en otros tejidos a la forma activa, *triyodotironina.* La activación local de la tiroxina ocurre en los tejidos efectores (p. ej., encéfalo e hipófisis) y cada vez se reconoce más como un paso regulador importante en la acción de la hormona tiroidea. Las concentraciones séricas de hormona tiroidea son objeto de regulación precisa a través de la *tirotropina* (TSH), una hormona hipofisaria mediante un sistema de retroalimentación negativa. Las acciones prominentes de la hormona tiroidea son mediadas a través de *receptores nucleares de hormona tiroidea* (TR) y modula la transcripción de genes específicos.

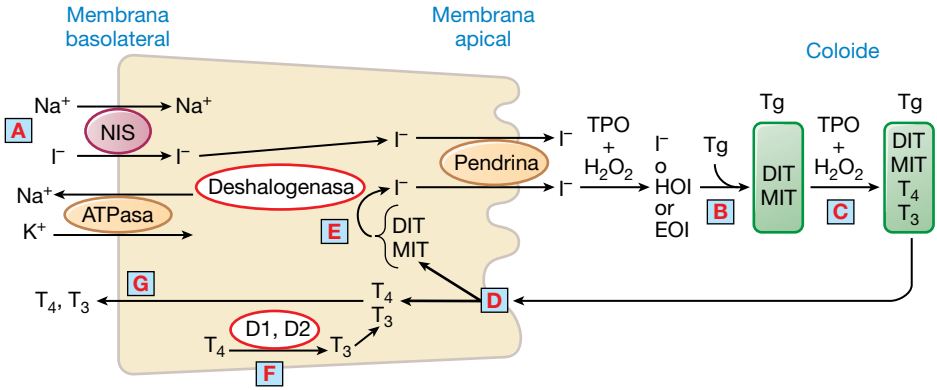
El *hipertiroidismo* e *hipotiroidismo* evidentes, por exceso o deficiencia de hormona tiroidea, suele relacionarse con manifestaciones clínicas espectaculares. La enfermedad leve a menudo tiene una presentación clínica más sutil y se identifica con base en pruebas bioquímicas anormales de la función tiroidea. El hipertiroidismo materno y neonatal, por deficiencia de yodo, es la principal causa prevenible de retraso mental en todo el mundo. El tratamiento de pacientes con hipotiroidismo consiste de sustitución de hormona tiroidea. El tratamiento del hipertiroidismo incluye fármacos antitiroideos para disminuir la síntesis y secreción de hormona tiroidea, la destrucción de la glándula mediante la administración de yodo radiactivo o la ablación quirúrgica. En la mayor parte de los pacientes, los trastornos de la función tiroidea pueden curarse o controlarse. De la misma forma, los cánceres tiroideos son más a menudo localizados y susceptibles de resección. La enfermedad metastásica a menudo responde al tratamiento con yodo radiactivo, pero puede tornarse muy agresiva y no responder a los tratamientos convencionales.

TIROIDES

La glándula tiroides produce dos tipos de hormonas fundamentalmente diferentes. Los folículos tiroideos producen las hormonas *tiroxina* (T_4) y la *3,5,3′- triyodotironina* (T_3). Las células parafoliculares tiroideas (células C) producen calcitonina (capítulo 44).

BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS. Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en forma de residuos de aminoácidos de *tiroglobulina*, una glucoproteína compleja constituida por 2U aparentemente idénticas (cada una de 330 kDa) que constituyen la mayor parte del coloide folicular tiroideo. La glándula tiroides es singular en almacenar grandes cantidades de una hormona potencial de esta forma y la tiroglobulina extracelular puede representar la mayor parte de la masa tiroidea. Los principales pasos en la síntesis, almacenamiento, liberación de interconversión de hormonas tiroideas se resumen en la figura 39-1 y se describen de la siguiente manera:

A. Captación de yodo. El yodo ingerido en la dieta alcanza la circulación en forma de ion yoduro (I^-). Bajo circunstancias normales, la concentración de I^- en sangre es muy baja (0.2 a 0.4 μg/100 ml; alrededor de 15 a 30 nmol), pero la glándula tiroides realiza transporte activo del ion a través de una proteína específica unida a la membrana, conocida como *transportador paralelo de sodio-yoduro* (NIS, *sodium-iodide symporter*). Como consecuencia, la razón de concentración de yodo tiroideo/plasmático suele encontrarse entre 20 y 50, y puede ser superior a 100 cuando hay estimulación de la glándula. El transporte de yodo se inhibe por diversos iones, como tiocianato y perclorato. En la tirotropina (hormona estimulante del tiroides [TSH]) estimula la expresión génica del NIS y favorece la inserción de la proteína del NIS en la membrana en una configuración funcional. Así, la disminución de las reservas de yodo tiroideo incrementa la captación del ion, mientras que la administración de yodo puede invertir esta situación al disminuir la expresión de la proteína del NIS. La acumulación de yodo en todo el organismo es mediada por un solo



	PASO METABÓLICO	INHIBIDOR
A	Transporte de yodo	ClO_4^-, SCN
B	Yodación	PTU, MMI
C	Acoplamiento	PTU, MMI
D	Reabsorción de coloide	Colquicina, Li^+, I^-
E	Desyodación de DIT + MIT	Dinitrotirosina
F	Desyodación de T_4	PTU
G	Secreción	D1

Figura 39-1 *Principales vías para la biosíntesis y liberación de las hormonas tiroideas.* Abreviaturas: Tg, tiroglobulina; DIT, diyodotirosina; MIC, monoyodotirosina; TPO, peroxidasa tiroidea; HOI, ácido hipoyodoso; especies unidas a enzimas; D1 y D2, desyodasas; PTU, propiltiouracilo; MMI, metimazol.

gen del NIS. Los individuos con mutaciones genéticas congénitas del NIS se acompañan de concentración defectuosa de yodo o ausencia de la concentración en todos los tejidos que se sabe concentran yodo.

B. Oxidación y yodación. La oxidación de yoduro a su forma activa se lleva a cabo a través de la *peroxidasa tiroidea*. Esta reacción ocasionó la formación de residuos de monoyodotirosilo (MIT) y diyodotirosilo (DIT) en la tiroglobulina justo antes de su almacenamiento extracelular en la luz del folículo tiroideo.

C. Formación de tiroxina y triyodotironina a partir de las yodo tirosinas. El resto de los pasos de la síntesis consiste en el acoplamiento de dos residuos de diyodotirosilo para formar triyodotironina (T_3). Estas reacciones de oxidación son catalizadas por la *peroxidasa tiroidea*. La T_3 intratiroidea y secretada también se produce mediante la desyodación 5′ de la tiroxina.

D. Reabsorción y proteólisis del coloide; E. Desyodación de MIT y DIT; F. Desyodación de T_4; G. Secreción de hormona tiroidea. Como la T_3 y T_4 se sintetizan y almacenan en la tiroglobulina, la proteólisis es una parte importante del proceso de secreción. Este proceso se inicia por endocitosis del coloide desde la luz folicular en la superficie apical de la célula, con participación del receptor de tiroglobulina, *megalina*. Esta tiroglobulina se observa como gotas de coloide intracelular, que en apariencia se fusionan con los lisosomas que contienen las enzimas proteolíticas necesarias. La TSH incrementa la degradación de la tiroglobulina al aumentar la actividad de las *tiolendopeptidasas* de los lisosomas, que desdoblan de manera selectiva la tiroglobulina, dando origen a compuestos intermedios que contienen hormona y que más tarde son procesados por acción de las exopeptidasas. La hormona liberada sale de la célula, en su mayor parte en forma de T_4, alguna como T_3, a través de un proceso de desyodación (figura 39-2) que ocurre en los tejidos periféricos (figura 39-3).

CONVERSIÓN DE T_4 A T_3 EN LOS TEJIDOS PERIFÉRICOS. La producción diaria normal de T_4 se calcula entre 80 y 100 μg; la producción de T_4 se encuentra entre 30 y 40 μg. Aunque la tiroides secreta T_3, el metabolismo de T_4, por desyodación 5′ del anillo externo en los tejidos periféricos, explica casi 80% de la hormona T_3 circulante. Por el contrario, la eliminación del yodo en la posición 5 del anillo interno produce una 3, 3′, 5′-triyodotironina, que es inactiva desde el punto de vista metabólico (y que se conoce como T_3 inversa o rT_3; figura 39-2). En condiciones normales, casi 40% de la T_4 se convierte a rT_3 y cerca de 20% se metaboliza a través de otras vías, como la glucuronidación en el hígado y la excreción de la bilis. Las concentraciones circulantes normales de T_4 en el plasma varían de 4.5 a 11 μg/100 ml; las de T_3 se encuentran en aproximadamente 1/100 de esta cifra (60 a 180 ng/100 ml). La triyodotironina tiene una afinidad mucho mayor para el receptor nuclear de hormona tiroidea en comparación con la tiroxina y tiene mayor potencia biológica con base molar.

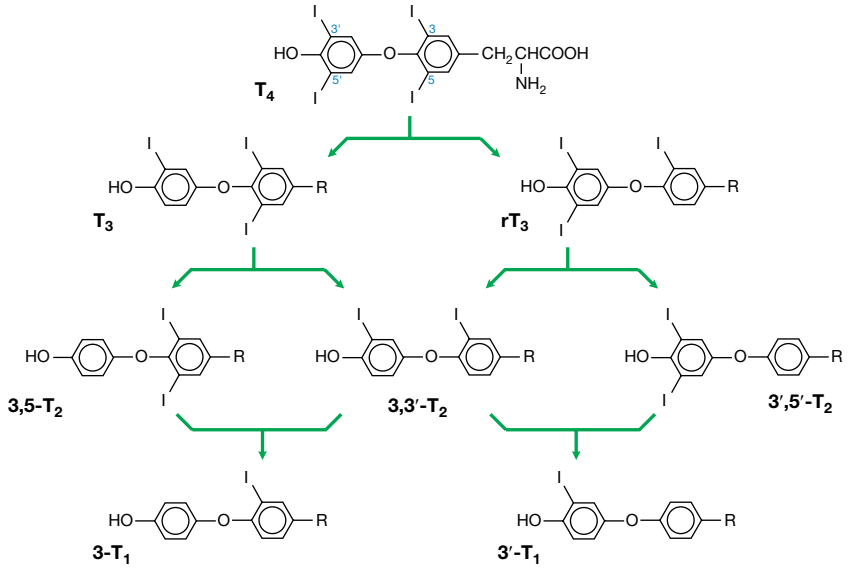
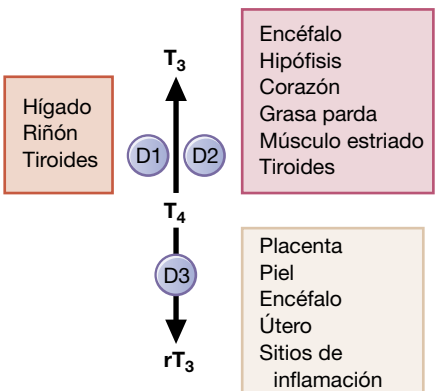


Figura 39-2 *Vías de la desyodación de la yodotironina.*

Existen tres *desyodasas de la 3-yodotironina*. Las formas 1 y 2 (D1, D2) convierten T_4 a T_3. D1 se expresa principalmente en el hígado y riñón y también en la tiroides e hipófisis (figura 39-3). Sufre regulación descendente en casos de hipertiroidismo; ocurre regulación ascendente en casos de hipotiroidismo y es inhibida por acción del fármaco antitiroideo *propiltiouracilo*. D2 se expresa principalmente en el SNC (lo que incluye hipófisis e hipotálamo) y en el tejido adiposo pardo, también en la tiroides y, en muy bajas concentraciones, en el músculo estriado. La actividad de D2 no se ve afectada por acción del propiltiouracilo. D2 se localiza en el retículo endoplásmico, lo que facilita el acceso a la T_3 generada por D2 hacia el núcleo. Esto explica por qué los órganos que expresan D2 tienden a utilizar la T_3 producida de forma local. D2 es regulada por T_4, de forma que se encuentra incremento de las concentraciones de la enzima en individuos con hipotiroidismo y hay disminución de las concentraciones en individuos con hipertiroidismo. La desyodasa de tipo 3 (D3) cataliza la 5-desyodación o al nivel del anillo interno y es la principal vía de inactivación del metabolismo de T_3; D1 realiza esta función en cierta medida. D3 se encuentra en mayores concentraciones en el SNC y en la placenta y también se expresa en la piel y el útero. La desyodasa 3 contiene un aminoácido poco común, la selenocisteína en sus sitios activos. La mutación en una de tales proteínas, la proteína 2 transportadora de SECIS, se asocia con concentraciones circulantes anormales de hormona tiroidea.

TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE. Las hormonas tiroideas son transportadas en la sangre en unión fuerte, pero no covalente, con ciertas proteínas plasmáticas.

Figura 39-3 *Isoenzimas de las desyodasas.* D1, 5′-desyodasa de la yodotironina tipo I; D2, 5′-desyodasa de la yodotironina tipo II; D3, 5′-desyodasa de la yodotironina tipo III.



La globulina transportadora de tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*) es la principal molécula transportadora de hormona tiroidea. Es una glucoproteína que se une a una molécula de T_4 por moléculas de proteína con una gran afinidad (K_d cercana a 10^{-10} moles). La T_3 se une con menos avidez. La tiroxina también se une a la transtiretina (prealbúmina transportadora de tiroxina), una proteína transportadora de retinol, a diferencia de T_3, que no se une a dicha proteína. Esta proteína se encuentra presente en concentraciones más elevadas que TBG y se une principalmente a T_4 con una K_d cercana a 10^{-7} moles. La albúmina también puede unirse a T_4 cuando se saturan transportadores más ávidos, pero es poco clara su importancia fisiológica. La unión de hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas protege las hormonas del metabolismo y la excreción, lo que ocasiona que se prolongue su semivida en la circulación. La hormona libre (no unida) corresponde a un porcentaje pequeño (casi 0.03% de T_4 y alrededor de 0.3% de T_3) de la hormona total en plasma. La afinidad diferencial de unión con proteínas séricas también contribuye al establecimiento de las diferencias de 10 a 100 veces en las concentraciones de hormona circulante y la sensibilidad de T_4 y T_3.

Sólo la hormona no unida a proteínas tiene actividad metabólica. Por el elevado grado de unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas, los cambios en las concentraciones de estas proteínas o de la afinidad de unión de las hormonas con las proteínas tiene efectos importantes en las concentraciones totales de hormonas séricas. Ciertos fármacos y varias alteraciones patológicas y fisiológicas pueden modificar la unión de hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas y la cantidad de estas proteínas (cuadro 39-1).

DEGRADACIÓN Y EXCRECIÓN. T_3 y T_4 pueden sufrir desyodación, pero también pueden ser metabolizadas por desdoblamiento, conjugación y descarboxilación oxidativa.

T_4 se elimina con lentitud del organismo, con una semivida de seis a ocho días. En el hipertiroidismo, la semivida se acorta a tres a cuatro días, mientras que en el hipotiroidismo puede ser de nueve a 10 días. En enfermedades relacionadas con incremento de la unión a TBG, como el embarazo, se retrasa la eliminación de la hormona. Se ha observado el efecto opuesto cuando se unen a proteínas que son inhibidas por ciertos fármacos (cuadro 39-1). T_3, que tienen menos avidez por unirse a proteínas, tiene una semivida cercana a un día.

El hígado es el principal sitio de degradación no relacionada con desyodación de las hormonas tiroideas; T_3 y T_4 se conjugan con ácido glucurónico y ácido sulfúrico y se excretan en la bilis. Parte de las hormonas tiroideas se liberan por hidrólisis de los conjugados en el intestino y sufren reabsorción. Una porción del material conjugado alcanza el colon sin cambios, donde sufre hidrólisis y se elimina en las heces en forma de compuestos libres.

FACTORES QUE REGULAN LA SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS. La tirotropina o TSH es una hormona glucoproteínica con subunidades α y β, análogas a las de las gonadotropinas (cuadro 38-2). La TSH se secreta en forma pulsátil y en patrones circadianos (las concentraciones son más elevadas durante el sueño, por la noche). La secreción de TSH se controla por un péptido hipotalámico conocido como *hormona liberadora de tirotropina* (TRH) y mediante la concentración de hormonas tiroideas libres en la circulación. La hormona tiroidea adicional inhibe la transcripción de los genes de TRH y de los genes que codifica las subunidades α y β de TSH, la cual suprime la secreción de TSH y ocasiona que la tiroides se torne inactiva y presenta regresión. Cualquier disminución en la tasa normal de secreción de hormona tiroidea por la glándula tiroides desencadena incremento de la secreción de TSH. Los mecanismos adicionales que median el efecto de la hormona tiroidea en la secreción de TSH parecen ser la reducción de la secreción de TRH por el hipotálamo y la reducción en el número de receptores de TRH en las células hipofisarias (figura 39-4).

Cuadro 39-1

Factores que alteran la unión de la tiroxina a la globulina transportadora de tiroxina.

INCREMENTO DE LA UNIÓN	DISMINUCIÓN DE LA UNIÓN
Fármacos	
Estrógenos, tamoxifeno	Corticoesteroides, andrógenos
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	L-asparaginasa, furosemida
Metadona, heroína	Salicilatos, ácido mefenámico
Clofibrato, 5-fluorouracilo	Fármacos anticonvulsivos (difenilhidantoinato, carbamazepina)
Factores sistémicos	
Hepatopatía, porfiria	Enfermedades agudas y crónicas
Infección por VIH	Herencia
Herencia	

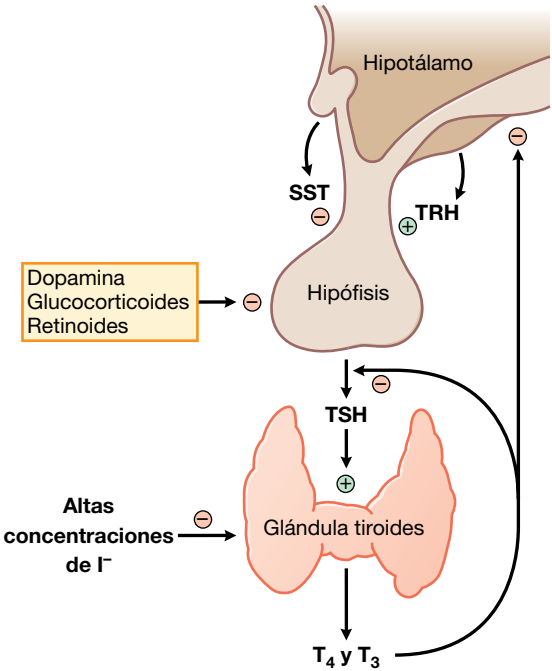


Figura 39-4 *Regulación de la secreción de hormona tiroidea.* Innumerables estímulos neurales influyen en la secreción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH estimula la liberación de tirotropina (TSH, hormona estimulante del tiroides) de la adenohipófisis; la TSH estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas T_3 y T_4. T_3 y T_4 participan en un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir la síntesis y liberación de TRH y TSH. La somatostatina (SST) puede inhibir la acción de TRH, al igual que la dopamina y altas concentraciones de glucocorticoides. Se necesitan bajas concentraciones de I^- para la síntesis de tiroxina, pero las concentraciones elevadas inhiben la síntesis y liberación de tiroxina.

HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA. La TRH es un tripéptido (*L*-piroglutamil-*L*-histidil-prolinamida) que es sintetizada por el hipotálamo y liberada hacia la circulación porta hipofisaria, donde interactúa con los receptores de TRH en las células tirotrofas en la hipófisis anterior. La unión de TRH a su receptor, un receptor acoplado a proteína G (GPCR) estimula la vía de G_q-PLC-IP3-Ca^{2+} y causa la desactivación de PKC, lo que finalmente estimula la síntesis y liberación de TSH. Se han identificado dos receptores de TRH, TRH-R1 y TRH-R2, así como análogos selectivos para estos receptores. La somatostatina, dopamina y glucocorticoides inhiben la secreción de TSH estimulada por TRH.

ACCIONES DE TSH EN LA GLÁNDULA TIROIDES. La TSH incrementa la síntesis y secreción de hormona tiroidea. Estos efectos ocurren después de la unión de TSH a su receptor (una GPCR) en la membrana plasmática de las células tiroideas. La unión de TSH a su receptor estimula la vía de G_s-adenilato ciclasa-cAMP. Las elevadas concentraciones de TSH activan la vía de G_q-PLC. Diversas mutaciones en el receptor de TSH ocasionan disfunción tiroidea evidente en la clínica.

YODO Y FUNCIÓN TIROIDEA. La función tiroidea normal requiere un consumo adecuado de yodo; sin él, no pueden producirse cantidades normales de hormona, la TSH se secreta en exceso y ocurre hiperplasia e hipertrofia de la glándula tiroides. El incremento de tamaño y la estimulación de la tiroides dan origen a una notable eficacia en la extracción de los residuos de yodo de la sangre, desarrollando un gradiente de yodo que puede ser 10 veces superior a lo normal; en la deficiencia leve a moderada de yodo, la glándula tiroides suele tener éxito en producir suficiente hormona y en secretar de manera preferencial T_3. En las deficiencias más graves de yodo, puede ocurrir hipotiroidismo en los adultos y cretinismo. Las concentraciones altas de yodo pueden inhibir la síntesis y liberación de tiroxina. En algunas regiones del mundo existe una notable prevalencia de bocio simple o no tóxico por el consumo insuficiente de yodo. La adición de yodo a la sal de mesa (NaCl) proporciona un método conveniente para administrar complementos de yodo. En Estados Unidos, la sal yodada proporciona 100 μg de yodo por gramo de sal. Las cantidades diarias recomendadas para el yodo varían de 90 a 120 μg para niños, 150 μg para adultos, 220 μg en mujeres embarazadas y 290 μg en periodos de lactancia. Las verduras, carne y pollo contienen mínimas cantidades de yodo, mientras que los lácteos y el pescado son relativamente ricos en yodo.

TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS. El paso transmembrana de hormonas tiroideas parece ser mediado por el transportador 8 de ácido monocarboxílico (MCT8, SLC16A2; véase cuadro 5-2). El MCT8 se expresa ampliamente, lo que incluye el hígado, corazón y encéfalo. El MCT10 también transporta T_3 y T_4 y se expresa ampliamente, pero se desconoce su importancia fisiológica en el transporte de hormonas tiroideas *in vivo*. El transportador de aniones orgánicos OATP1C1 transporta de manera preferencial T_4 en lugar de T_3, se expresa ampliamente en capilares encefálicos y se emitió la hipótesis de que explica el transporte de T_4 a través de la barrera hematoencefálica (capítulo 5).

MEDIACIÓN DE LOS EFECTOS POR RECEPTORES NUCLEARES. La acción de la hormona tiroidea es mediar en gran medida por la unión de T_3 a los TR, que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de los factores de transcripción.

La T_3 se une al TR con una afinidad 10 veces superior en comparación con T_4, además de que T_4 no parece tener actividad biológica en condiciones normales. Los TR se unen a las secuencias específicas de DNA (elementos de respuesta a la hormona tiroidea [TRE]) en regiones promotoras/reguladoras de los genes efectores. La transcripción de la mayor parte de los genes sobre los que ejerce sus efectos se encuentran reprimidos por TR no unidos y la inducción ocurre después de la unión de T_3. En el estado libre, no combinado, el ligando-dominio de unión de TR interactúa con un complejo correpresor que incluye las *histona desacetilasas* y otras proteínas. La unión de T_3 causa la reubicación del complejo correpresor por un complejo coactivador que incluye *histona acetiltransferasas*, *metiltransferasas* y otras proteínas. Otros genes en los cuales la hormona tiroidea ejerce sus efectos, como aquellos que codifica la TRH y las subunidades de TSH, sufren regulación negativa por acción de T_3. El mecanismo no está bien definido, pero estos genes tienden a ser inducidos por el TR no unido además de sufrir represión por acción de T_3.

Dos genes codifican los TR: *THRA* y *THRB*. *THRA* codifica el receptor TRα1, el cual se expresa en la mayor parte de los tipos celulares, pero su principal actividad consiste en la regulación de la frecuencia cardiaca, temperatura corporal, función del músculo estriado y desarrollo de hueso e intestino delgado. El corte y empalme alternativo del transcrito primario de TRα ocasiona la producción de TRα2, que carece de parte del ligando-dominio de unión (LBD, *ligand-binding domain*), no se une con T_3 y no tienen función conocida. Un promotor crítico en el intrón 7 de THRA deriva la producción de pequeñas proteínas que contienen sólo una porción de TRα LBD y que parecen participar, junto con TRα1, en el desarrollo del tubo digestivo. El gen *THRB* tiene dos promotores que favorecen la producción de TRβ1 y TRβ2. Estos receptores tienen dominios amino terminal singulares, pero por lo demás son idénticos. TRβ1 es ubicuo; TRβ2 tiene un patrón de expresión muy restringido. Las mutaciones en *THRB* causan síndrome de resistencia a la hormona tiroidea. TRβ1 median efectos específicos en el metabolismo hepático (lo que incluye el efecto de T_3 para reducir las concentraciones de colesterol); TRβ2 participa en el sistema de retroalimentación negativa por T_3 en la TRH hipotalámica y TSH hipofisaria y en el desarrollo de conos de la retina y del oído interno.

EFECTOS NO GENÓMICOS DE LA HORMONA TIROIDEA. Los TR se encuentran fuera del núcleo donde pueden ejercer sus efectos biológicos a través de un mecanismo rápido, no genómico.

Los TR se asocian de una manera dependiente de T_3 con la subunidad p85α de la cinasa PI3, dando origen a la activación de PKB/Akt. La vía PI3K/Akt tiene múltiples efectos. Por ejemplo, estimula la producción de NO por las células endoteliales, lo que ocasiona vasodilatación; por tanto, la administración de T_3 causa vasodilatación rápida. Existe evidencia para las acciones no genómicas de la hormona tiroidea a través de receptores de la membrana plasmática en la integrina αVβ3. Este receptor alterno se une al nivel extracelular con T_4, con preferencia sobre T_3, lo que ocasiona la activación de MAP cinasa. Aún se desconoce la importancia de las acciones no genómicas de la hormona tiroidea en aspectos de fisiología y fisiopatología.

Efecto de los metabolitos de la hormona tiroidea. La 3-yodotironamina y la tironamina son metabolitos naturales de T_4 y son ligandos para el receptor 1 asociado con trazas de aminas (TAAR1, *trace amine-associated receptor 1*), que es un GPCR y cuya interacción es de relevancia desconocida en seres humanos.

PRINCIPALES EFECTOS CLÍNICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

CRECIMIENTO Y DESARROLLO. La hormona tiroidea desempeña una función crucial en el desarrollo encefálico por mecanismos que no se comprenden por completo. La ausencia de hormona tiroidea durante el periodo de neurogénesis activa (hasta seis meses después del parto) ocasiona retraso mental irreversible (cretinismo) y se acompaña de múltiples alteraciones morfológicas en el encéfalo. Estas graves alteraciones morfológicas son consecuencia de la alteración de la migración neuronal, alteración de las proyecciones axónicas y disminución de la sinaptogénesis. La administración de complementos de hormona tiroidea durante las primeras dos semanas de la vida posnatal previene el desarrollo de estos cambios morfológicos. Las acciones de las hormonas tiroideas en la síntesis de proteínas y actividad enzimática no se limitan al encéfalo; la mayor parte de los tejidos se ven afectados por la administración de hormona tiroidea o por su deficiencia. Las grandes alteraciones en el crecimiento y desarrollo en individuos con cretinismo ilustra con claridad los efectos nocivos de la falta de hormona tiroidea en individuos sanos.

El cretinismo suele clasificarse como *endémico* (causado por deficiencia extrema de yodo) o *esporádico* (consecuencia del desarrollo normal de la tiroides o por un defecto en la síntesis de hormona tiroidea). Los niños afectados se caracterizan por enanismo, tienen extremidades cortas, retraso mental, muestran inactividad, no se quejan ni presentan llanto espontáneo y tienen indiferencia al medio. Otras manifestaciones incluyen hinchazón de la cara, aumento de tamaño de la lengua, piel seca y pegajosa, disminución de la frecuencia cardiaca y disminución de la temperatura corporal. Para que el tratamiento sea eficaz, el diagnóstico debe llevarse a cabo antes de que estos cambios sean evidentes. En regiones con deficiencia endémica de yodo, es mejor iniciar el reemplazo de yodo antes del embarazo.

La detección de recién nacidos con deficiencia de la función tiroidea se lleva a cabo en Estados Unidos y en la mayor parte de los países industrializados.

EFECTOS TERMÓGENOS. La hormona tiroidea es necesaria para la termogénesis obligatoria (el calor es consecuencia de los procesos vitales) y para la termogénesis facultativa o adaptativa.

Sólo unos cuantos órganos, incluido el encéfalo, gónadas y bazo no responden a los efectos termógenos de T_3. La termogénesis obligatoria es consecuencia de que T_3 hace menos eficiente, desde el punto de vista termodinámico, los procesos biológicos para la producción de calor, pero esta vía incluye contribuciones cuantitativas que no se han definido por completo. La capacidad de T_3 para inducir la ATPasa dependientes de Ca^{2+} de músculo estriado (SERCA1) contribuye a la termogénesis al estimular la termogénesis mediante el reciclamiento de calcio entre el citosol y el retículo sarcoplásmico. Con excepción del tejido adiposo pardo, no existe evidencia de que el desacoplamiento de la fosforilación sea un mecanismo termógeno de importancia. Sin importar el mecanismo, la termogénesis es muy sensible a las hormonas tiroideas en el intervalo fisiológico: pequeños cambios en las dosis de sustitución de L tiroxina pueden alterar de manera significativa el consumo de energía en reposo en un individuo con hipotiroidismo. La capacidad de T_3 para estimular la termogénesis ha evolucionado con efectos auxiliares para apoyar esta acción, tales como la estimulación del apetito y la lipogénesis.

EFECTOS CARDIOVASCULARES. Los individuos con hipertiroidismo tienen taquicardia, incremento del volumen sistólico, aumento del índice cardiaco, hipertrofia cardiaca, disminución de la resistencia vascular periférica e incremento de la presión del pulso. El hipertiroidismo es una causa relativamente común de fibrilación auricular. Los pacientes con hipotiroidismo tienen bradicardia, disminución del índice cardiaco, derrame pericárdico, incremento de la resistencia vascular periférica, disminución de la presión del pulso y elevación de la presión arterial media.

La T_3 regula la expresión génica miocárdica, principalmente a través de TRα1, que se expresa en concentraciones más elevadas en las células miocárdicas en comparación con TRβ. T_3 acorta la relajación diastólica (efecto lusitrópico) al inducir la expresión de la ATPasa del retículo sarcoplásmico SERCA2 y disminución del fosfolambano, un inhibidor de SERCA2. T_3 incrementa la fuerza de contracción miocárdica (efecto inotrópico) en parte, al inducir la expresión de los conductos de rianodina, el conducto de calcio del retículo sarcoplásmico. T_3 induce la codificación génica de la isoforma α de las cadenas pesadas de miosina (MHC) y disminuye la expresión del gen de MHCβ. Como MHCα dota la holoenzima miosina con mayor actividad de ATPasa, éste es uno de los mecanismos por medio de los cuales T_3 incrementa la velocidad de contracción. El efecto cronotrópico de T_3 es mediado por incremento en la corriente iónica de marcapaso I_f en el nódulo sinoauricular. Varias proteínas que forman el conducto I_f son inducidas por T_3, lo que incluye HCN2 y HCN4. T_3 también parece tener un efecto vasodilatador no genómico directo sobre el músculo liso vascular, lo que puede contribuir a la disminución de la resistencia vascular sistémica y al incremento del gasto cardiaco en casos de hipertiroidismo.

EFECTOS METABÓLICOS. La hormona tiroidea estimula la expresión de los receptores hepáticos de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y el metabolismo del colesterol a los ácidos biliares, así que la hipercolesterolemia es una característica del hipotiroidismo.

La hormona tiroidea tiene efectos complejos en el metabolismo de los carbohidratos. La tirotoxicosis es un estado de resistencia a la insulina. Los defectos posreceptor se manifiestan por agotamiento de las reservas de glucógeno, incremento de la gluconeogénesis e incremento de la tasa de absorción de glucosa en el intestino. Los incrementos compensadores en la secreción de insulina ocasionan hiperinsulinismo. Hay intolerancia a la glucosa o incluso diabetes clínica, pero la mayor parte de los individuos con hipertiroidismo se encuentra euglucémico. Por el contrario, el hipotiroidismo ocasiona disminución de la absorción de glucosa en el intestino, disminución de la secreción de insulina y disminución de la captación de glucosa periférica. El metabolismo de la glucosa por lo general no afecta de manera significativa en pacientes no diabéticos, aunque puede haber disminución de las necesidades de insulina en individuos con hipotiroidismo y diabetes.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

HIPOFUNCIÓN TIROIDEA. El hipotiroidismo, también conocido como *mixedema* cuando es grave, es el trastorno más común de la función tiroidea.

En todo el mundo, el hipotiroidismo por deficiencia de yodo es un problema común. En áreas endémicas, donde hay yodo suficiente, la tiroiditis crónica autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) explica la mayor parte de los casos. Este trastorno se caracteriza por altas concentraciones de anticuerpos circulantes dirigidos contra la peroxidasa tiroidea y, en ocasiones, contra la tiroglobulina; puede haber anticuerpos dirigidos contra los receptores de TSH. Estas alteraciones son ejemplos de *hipotiroidismo primario*, es decir, de una falla propia de la glándula tiroides. El *hipotiroidismo central* ocurre con mucha menor frecuencia y es consecuencia de la disminución de la estimulación de la tiroides por TSH por insuficiencia hipofisaria (*hipotiroidismo secundario*) o por insuficiencia hipotalámica (*hipoti-*

roidismo terciario). El hipotiroidismo que está presente al nacimiento (*hipotiroidismo congénito*) es la causa prevenible, más común de retraso mental en el mundo.

Los síntomas comunes de hipotiroidismo incluyen fatiga, letargo, intolerancia al frío, pensamiento lento, depresión, resequedad cutánea, estreñimiento, incremento leve de peso, retención de líquidos, mialgias, rigidez muscular, irregularidades menstruales e infertilidad. Los signos comunes incluyen bocio (sólo en caso de hipotiroidismo primario), bradicardia, retraso en la fase de relajación en los reflejos osteotendinosos profundos, piel fría y seca, hipertensión, edema sin fóvea y plenitud facial. La deficiencia de hormona tiroidea durante los primeros meses de vida causa problemas de alimentación, retraso del crecimiento, estreñimiento y somnolencia. El retraso mental es irreversible si no se trata con rapidez. El hipotiroidismo infantil afecta el crecimiento lineal y la maduración ósea. El diagnóstico requiere la búsqueda de incremento en la TSH sérica o, en los casos de hipotiroidismo central, disminución de T_4 libre en suero.

HIPERFUNCIÓN TIROIDEA. La tirotoxicosis es una alteración causada por incremento en las concentraciones de hormonas tiroideas libres circulantes. El incremento de la producción de hormonas tiroideas es la causa más común, con la relación frecuente de la estimulación de los receptores de TSH e incremento de la captación de yodo por la glándula tiroides, como se hace evidente mediante la medición del porcentaje de captación de ^{123}I o ^{131}I en la prueba de captación de yodo radiactivo en 24 h (RAIU).

La estimulación de los receptores de TSH es el resultado de la estimulación de dichos receptores por anticuerpos en la enfermedad de Graves o de mutaciones somáticas activadoras de los receptores de TSH en casos de nódulos funcionales autónomos o en bocio tóxico. Por el contrario, la inflamación o destrucción de la tiroides ocasiona exceso de hormonas tiroideas por "fuga" o por consumo excesivo de hormona tiroidea exógena, lo que causa concentraciones bajas de RAIU en 24 h. El término *hipertiroidismo subclínico* se define como aquel trastorno con concentraciones séricas de TSH por debajo de lo normal y concentraciones normales de T_4 y T_3. Las arritmias auriculares, el incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares y la pérdida ósea excesiva se han asociado con este perfil en las pruebas de función tiroidea.

La enfermedad de Graves es la causa más común de tirotoxicosis con RAIU elevada; es un trastorno autoinmunitario caracterizado por incremento en la producción de hormona tiroidea, bocio difuso y anticuerpos IgG que se unen al receptor de TSH y lo activan. Al igual que con la mayor parte de los tipos de disfunción tiroidea, las mujeres se afectan más a menudo que los varones, con una razón de 5:1 a 7:1. La enfermedad de Graves es más común entre los 20 y 50 años de edad, pero puede ocurrir a cualquier edad; a menudo se asocia con otros trastornos autoinmunitarios. El exoftalmos característico relacionado con enfermedad de Graves es una osteopatía infiltrativa y se considera una inflamación autoinmunitaria del tejido conjuntivo periorbitario y de los músculos extraoculares. El bocio uninodular/multinodular tóxico representa 10 a 40% de los casos de hipertiroidismo y es más común en individuos de edad avanzada. Una RAIU baja se observa en casos de tiroiditis destructiva y en la tirotoxicosis en pacientes que reciben dosis excesivas de hormona tiroidea.

La mayor parte de los signos y síntomas de tirotoxicosis provienen de la producción excesiva de calor, incremento de la actividad motora y mayor sensibilidad a las catecolaminas producidas por el sistema nervioso simpático. La piel se encuentra de color rojo, caliente y húmeda; los músculos se encuentran débiles y con temblor fino, la frecuencia cardiaca es rápida con aumento de la intensidad de latido cardiaco y los pulsos arteriales son prominentes y saltones. El incremento de consumo de energía da origen a incremento en el apetito y, si el consumo es insuficiente, a pérdida de peso. Puede haber insomnio, dificultad para permanecer quieto, ansiedad, aprehensión, intolerancia al calor e incremento de la frecuencia de evacuaciones. En personas de edad avanzada puede haber angina, arritmia e insuficiencia cardiaca. Los pacientes de edad avanzada pueden experimentar menos manifestaciones de estimulación del sistema nervioso simpático. Algunos individuos pueden mostrar desgaste muscular amplio como consecuencia de la miopatía tiroidea. La forma más grave de hipertiroidismo es la tormenta tiroidea (véase la sección abajo sobre usos terapéuticos de los fármacos antitiroideos).

PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA. La medición de la concentración total de hormonas tiroideas en plasma podría no proporcionar información precisa sobre la actividad de la glándula tiroides; ocurren cambios en la concentración total de hormona con las alteraciones en la cantidad y afinidad de TBG en plasma.

Aunque el método de equilibrio en diálisis de suero no diluido y el radioinmunoanálisis para la medición de tiroxina libre (FT_4) en el líquido de diálisis representa el método ideal para medir las concentraciones de FT_4, este método de análisis no suele encontrarse disponible en los laboratorios clínicos de rutina. Los análisis utilizados más a menudo para medir la concentración de tiroxina y triyodotironina libres utilizan análogos marcados de estas yodotironinas en quimioluminiscencia con inmunoanálisis enzimático. Tales métodos están sujetos a influencias de la alteración de las proteínas séricas transportadoras, por enfermedades no tiroideas y por otros fármacos. En individuos con función hipofisaria normal, la medición de TSH en suero es la prueba de función tiroidea preferida, porque la secreción hipofisaria de TSH se regula en respuesta a las concentraciones circulantes de hormona tiroidea. El análisis de TSH puede diferenciar entre pacientes normales y con tirotoxicosis, los cuales mostrarían disminución de las concentraciones

de TSH. Se encuentra disponible la TSH humana recombinante (*tirotropina alfa*) como una preparación inyectable para valorar la capacidad del tejido tiroideo, normal y maligno, de captar yodo radiactivo y liberar tiroglobulina.

USOS TERAPÉUTICOS DE LA HORMONA TIROIDEA

Las principales indicaciones para el uso terapéutico de hormona tiroidea son el tratamiento de sustitución hormonal en pacientes con hipotiroidismo y tratamiento de supresión de TSH en pacientes con cáncer tiroideo.

PREPARACIONES DE HORMONA TIROIDEA. Las preparaciones sintéticas de sales de sodio del isómero natural de la hormona tiroidea se encuentran disponibles y se utilizan ampliamente para el tratamiento con hormona tiroidea.

Levotiroxina. La levotiroxina sódica se encuentra disponible en forma de tabletas y como polvo liofilizado para inyección. En el cuadro 39-2 se enumeran los fármacos y otros factores que pueden influir en la dosificación de la levotiroxina. La absorción de tiroxina ocurre en el estómago e intestino delgado y es incompleta (se absorbe casi 80% de la dosis). La absorción se incrementa ligeramente cuando se consume la hormona con el estómago vacío y se asocia con menor variabilidad en las concentraciones de TSH cuando se toma en forma regular. Las concentraciones séricas de T_4 alcanzan cifras máximas 2 a 4 h después de la ingestión oral, con una semivida plasmática de siete días. Para cualquier concentración sérica dada de TSH, la razón sérica de T_4/T_3 es más elevada en pacientes que toman levotiroxina que en pacientes con función tiroidea endógena, por el hecho de que 20% de la T_3 circulante normalmente proviene de secreción tiroidea directa. Las pruebas sanguíneas de control por lo general se realizan seis semanas después del cambio de la dosificación, por la semivida plasmática de una semana para la T_4. En situaciones donde el paciente no puede consumir fármacos orales o cuando existe duda sobre la absorción intestinal, la levotiroxina puede administrarse por vía intravenosa una vez al día a casi 80% de la dosis oral diaria del paciente.

Liotironina. La liotironina sódica (L-T_3) es la sal de triyodotironina y se encuentra disponible en tabletas y en forma inyectable. La absorción de liotironina es cercana a 100% con concentraciones séricas máximas en 2 a 4 h después de la ingestión oral. La liotironina puede utilizarse en ocasiones cuando se desea un inicio de acción más rápido, como en los casos poco comunes de coma mixedematoso o si se desea una terminación de acción más rápida, como cuando se prepara a pacientes con cáncer tiroideo para tratamiento con ^{131}I. La liotironina es menos deseable para el tratamiento de sustitución crónico porque requiere dosificación más frecuente (semivida plasmática de 0.75 días), tiene un mayor costo y por la elevación transitoria de las concentraciones séricas de T_3 por arriba del intervalo normal. Además, los órganos que expresan la desyodasa tipo 2 utilizan la T_3 generada localmente además de la T_3 plasmática y por tanto, existe la preocupación teórica de que estos órganos no conserven concentraciones fisiológicas

Cuadro 39-2

Factores que influyen el tratamiento con levotiroxina oral.

Fármacos y otros factores que pueden incrementar las necesidades de levotiroxina

Alteración de la absorción de levotiroxina

Antiácidos que contienen aluminio, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato.

Secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, con estupor, colesevelam).

Carbonato de calcio (pequeño efecto general), fijadores de fosfato (carbonato lantanamo, sevelamer).

Picolinato de cromo, raloxifeno, sales de hierro.

Alimentos, productos de soya (en términos generales, efecto muy pequeño), intolerancia a la lactosa (reporte de un caso).

Incremento del metabolismo de tiroxina, inducción de CYP3A4

Bexaroteno, rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoinato, sertralina.

Alteración de la conversión de T_4 a T_3

Amiodarona.

Mecanismos inciertos o multifactoriales

Estrógenos, embarazo, lovastatina, simvastina, etionamida, inhibidores de la tyr cinasa (imatinib, sunitinib).

Fármacos y otros factores que pueden reducir las necesidades de levotiroxina

Edad avanzada (> 65 años), tratamiento con andrógenos en mujeres.

Fármacos que pueden reducir la TSH sin cambiar la T_4 libre en pacientes tratados con levotiroxina

Metformina.

intracelulares de T_3 en ausencia de T_4 plasmática. La administración de 10 a 15 μg de liotironina sódica cada 8 h por lo general proporciona una concentración normal de T_3 libre en un individuo sin función tiroidea.

Otras preparaciones. En el comercio se encuentra disponible una mezcla de tiroxina y triyodotironina en proporción 4:1 con base en el peso. También se encuentran disponibles preparaciones de tiroides desecada con una razón similar de T_4: T_3. Una tableta de 60 mg de tiroides desecada equivale en actividad a casi 80 μg de tiroxina.

TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN DE HORMONA TIROIDEA EN EL HIPOTIROIDISMO. La levotiroxina (L-T_4, levotiroxina sódica) es la hormona preferida para el tratamiento de sustitución de hormona tiroidea por su potencia consistente y su duración de acción prolongada. Con este tratamiento, se depende de las desyodasas tipo 1 y 2 para convertir la T_4 a T_3 a fin de conservar una concentración sérica estable de T_3 libre.

La dosis diaria promedio de sustitución en adultos para la levotiroxina sódica es de 1.7 μg/kg de peso corporal (0.8 μg/libra). La dosificación debe basarse en la masa corporal magra. El objetivo es normalizar las concentraciones séricas de TSH (en el hipotiroidismo primario) o de T_4 libre (en el hipotiroidismo secundario o terciario) de aliviar los síntomas de hipotiroidismo. En el hipotiroidismo primario, por lo general es suficiente con vigilar las concentraciones de TSH sin medir T_4 libre. En individuos mayores de 60 años de edad y en aquellos que se sospecha cardiopatía o áreas con función tiroidea autónoma, es apropiado iniciar el tratamiento con una dosis diaria más baja de levotiroxina sódica (12.5 a 50 μg/día). Esta dosis puede incrementarse a razón de 25 μg/día cada seis a ocho semanas hasta que se normalice la TSH. Los estudios clínicos con grupo testigo no han dado evidencia de que el tratamiento combinado con T_4 y T_3 proporcione mejor respuesta terapéutica que la administración de T_4 sola. La monoterapia con levotiroxina simula la fisiología normal y se prefiere en términos generales.

Hipotiroidismo durante el embarazo. Por el incremento en las concentraciones séricas de TBG inducida por los estrógenos, la expresión de la desyodasa tipo 3 por la placenta y la pequeña cantidad de pasaje placentario de L-T_4 de la madre al feto, a menudo se requieren dosis más elevadas de L-T_4 en mujeres embarazadas. El hipotiroidismo evidente durante el embarazo se acompaña de sufrimiento fetal, alteración del desarrollo psiconeural en la descendencia y alteración leve del desarrollo psicomotor en niños y prematuros. Las mujeres deben incrementar su dosificación de levotiroxina en casi 30% tan pronto como se confirma el embarazo. En la mayor parte de los casos se miden las concentraciones séricas de TSH en el primer trimestre del embarazo y después se ajusta la dosis de tiroxina con base en este resultado. Los ajustes subsiguientes en la dosificación se basan en la TSH sérica, medida cuatro a seis semanas después de cada ajuste y deben realizarse para llevar las cifras de TSH al límite normal inferior del intervalo de referencia.

COMA MIXEDEMATOSO. El coma mixedematoso es un síndrome poco común que representa la expresión extrema del hipotiroidismo grave y de larga duración. Ocurre más a menudo en pacientes de edad avanzada durante los meses de invierno. Las manifestaciones cardinales son: *hipotermia, depresión respiratoria* y *disminución del estado de conciencia.*

Se recomienda la administración de hormona tiroidea intravenosa. El tratamiento con levotiroxina inicia con una dosis de carga de 250 a 500 μg, seguida por una dosis plena de sustitución diaria.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. El éxito en el tratamiento del hipotiroidismo congénito depende de la edad a la cual se inicia el tratamiento. Si el tratamiento se inicia en las primeras dos semanas de vida, pueden lograrse un desarrollo físico y mental normales.

Para normalizar con rapidez la concentración sérica de tiroxina en lactantes con hipotiroidismo congénito, se recomienda una dosis inicial diaria de levotiroxina de 10 a 15 μg/kg. Se realizan exámenes de laboratorio de TSH y FT_4 dos a cuatro semanas después de iniciado el tratamiento, cada uno o dos meses en los primeros seis meses de vida, cada tres o cuatro meses entre los seis meses y tres años de edad y cada seis a 12 meses a partir de los tres años hasta que termina el crecimiento.

CÁNCER TIROIDEO. La base del tratamiento para el cáncer tiroideo bien diferenciado (papilar, folicular) consiste en la tiroidectomía quirúrgica, administración de yodo radiactivo y levotiroxina para suprimir la TSH. Para la mayor parte de los pacientes con bajo riesgo con enfermedad de la etapa 1 o 2, un método razonable consiste en mantener la TSH por debajo del intervalo de referencia por no más de cinco años.

Nódulos tiroideos. Los nódulos tiroideos suelen cursar asintomáticos, aunque pueden causar molestias en el cuello, disfagia y sensación de ahogamiento. No puede recomendarse como práctica general el uso de levotiroxina con el fin de suprimir la TSH en individuos con buena función tiroidea, con nódulos tiroideos. Sin embargo, si hay elevación de la TSH, es apropiado administrar levotiroxina para llevar las concentraciones de TSH a la porción inferior del intervalo de referencia.

EFECTOS ADVERSOS DE LA HORMONA TIROIDEA. Los efectos adversos de la hormona tiroidea por lo general ocurren sólo con el tratamiento excesivo y son similares a las consecuencias del hipertiroidismo.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS Y OTROS INHIBIDORES DE LA TIROIDES

Innumerables compuestos son capaces de interferir de manera directa o indirecta con la síntesis, liberación o acción de las hormonas tiroideas (cuadros 39-2 y 39-3). Varios tipos son de utilidad en la clínica:

- Fármacos antitiroideos que interfieren directamente con la síntesis de hormona tiroidea.
- Inhibidores iónicos, que antagonizan los mecanismos de transporte de yodo.
- Altas concentraciones de yodo, lo que disminuye la liberación de hormonas tiroideas de la glándula y también disminuye la síntesis hormonal.
- Yodo radiactivo, que lesiona la glándula tiroides con radiación ionizante.

El tratamiento auxiliar con fármacos que no tienen efectos específicos sobre la síntesis de hormona tiroidea es de utilidad para controlar las manifestaciones periféricas de tirotoxicosis e incluyen a los inhibidores de la desyodación periférica de T_4 a T_3, antagonistas de los receptores β adrenérgicos y antagonistas de los conductos del calcio.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

Estos fármacos antitiroideos con utilidad clínica pertenecen al grupo de los tiourilenos, que forman parte de la familia de las tioamidas. El propiltiouracilo es el prototipo (figura 39-5).

Mecanismo de acción. Los fármacos antitiroideos inhiben la formación de hormonas tiroideas al interferir con la incorporación de yodo en los residuos de tirosilo de tiroglobulina; también inhiben el acoplamiento de los residuos de yodotirosilo para formar yodotironinas. Estos fármacos parecen inhibir la enzima peroxidasa. La inhibición de la síntesis de hormona ocasiona agotamiento de las reservas de tiroglobulina yodada conforme se hidroliza la proteína y las hormonas se liberan hacia la circulación. Además se antagoniza la síntesis de hormonas, el propiltiouracilo inhibe en forma parcial la desyodación periférica de T_4 a T_3. El *metimazol* no tiene este efecto; esto proporciona las bases para preferir el propiltiouracilo sobre otros fármacos antitiroideos en el tratamiento del hipertiroidismo grave o en casos de tormenta tiroidea.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los compuestos antitiroideos utilizados a la fecha en Estados Unidos incluyen el propiltiouracilo (6-*n*-propiltiouracilo) y metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol). En Europa está disponible, el carbimazol, un derivado carbetoxi del metimazol y su acción antitiroidea se debe a la conversión a metimazol después de la absolución. Las propiedades farmacológicas del propiltiouracilo y metimazol se muestran en el cuadro 39-4.

Efectos indeseables. La incidencia de efectos secundarios por el propiltiouracilo y metimazol como se utilizan hasta la fecha es relativamente baja. La reacción más grave es la agranulocitosis, que suele ocurrir en las primeras semanas o

Cuadro 39-3

Compuestos antitiroideos.

PROCESO AFECTADO	EJEMPLOS DE INHIBIDORES
Transporte activo de yoduro	Aniones complejos: perclorato, fluoroborato, pertecnetato, tiocianato.
Yodación de tiroglobulina	Tionamidas: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol. Tiocianato, amilinas, sulfonamidas, yodo.
Reacciones de acoplamiento	Tionamidas, sulfonamidas. Todos los demás inhibidores de la yodación.
Liberación de la hormona	Sales de litio, yoduro.
Desyodación de la yodotirosina	Nitrosotirosinas.
Desyodación periférica de la yodotironina	Derivados de tiouracilo, amiodarona. Medios de contraste para colecistografía oral.
Excreción/desactivación hormonal	Inductores de las enzimas hepáticas que metabolizan fármacos: fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoinato.
Acción hormonal	Análogos de la tiroxina, amiodarona. Colestiramina (unión en el intestino), difenilhidantoinato.

Fuente: datos adaptados de Meier C.A. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. En: Braverman L.E., Utiger R.D., eds., Werner and Ingbar's The Thyroid, 9a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

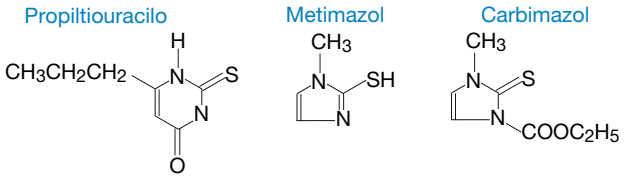


Figura 39-5 *Fármacos antitiroideos del tipo tiamida.*

meses de tratamiento, pero que en ocasiones aparece en forma más tardía. Debe solicitarse a los pacientes que reporten de inmediato la aparición de dolor faríngeo e interrumpir el tratamiento del fármaco antitiroideo así como obtener un recuento de granulocitos. La agranulocitosis es reversible con la interrupción del fármaco causal y la administración del factor estimulador de las colonias de granulocitos, humana recombinante, puede acelerar la recuperación. La granulocitopenia leve, si se detecta, puede deberse a tirotoxicosis o puede ser el primer signo de una reacción farmacológica nociva; en tal caso se requieren recuentos frecuentes de leucocitos.

La reacción más común es el exantema papular urticariforme leve que a menudo cede en forma espontánea sin interrumpir el tratamiento, pero que en ocasiones requiere la administración de antihistamínicos, corticoesteroides o el cambio a otro fármaco. Complicaciones menos frecuentes incluyen dolor y rigidez articular, parestesias, cefalea, náusea, pigmentación cutánea y pérdida de cabello. Son poco comunes la fiebre medicamentosa, hepatitis y nefritis, aunque las pruebas de función hepática anormal no son infrecuentes con dosis elevadas de propiltiouracilo. Aunque con anterioridad se había descrito la vasculitis como una complicación poco común, se ha reportado la detección de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) en casi 50% de los pacientes que reciben propiltiouracilo y con menos frecuencia con el uso de metimazol.

USOS TERAPÉUTICOS. Los fármacos antitiroideos se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo:

- Como tratamiento definitivo para el control del trastorno en espera de la remisión espontánea en casos de enfermedad de Graves.
- En combinación con yodo radiactivo, para acelerar la recuperación mientras esperan los efectos de la radiación.
- Para controlar el trastorno en preparación para el tratamiento quirúrgico.

El metimazol es el fármaco preferido para la enfermedad de Graves; puede ser eficaz cuando se administra en dosis única diaria, lo que ha mejorado el apego terapéutico y tiene menos efectos tóxicos que el propiltiouracilo. El metimazol tiene una semivida plasmática e intratiroidea relativamente larga, así como su duración de acción. La dosis inicial habitual para el metimazol es de 15 a 40 mg/día. La dosis habitual inicial de propiltiouracilo es de 100 mg cada 8 h. Cuando se necesitan dosis mayores de 300 mg/día, en ocasiones es de utilidad la subdivisión del tiempo de administración a cada 4 a 6 h. Una vez que se ha logrado el estado de eutiroidismo, por lo general en 12 semanas, la dosis del fármaco antitiroideo puede reducirse, pero no suspenderse, a menos que ocurra una exacerbación de la enfermedad de Graves.

Respuesta al tratamiento. El estado de tirotoxicosis por lo general mejora en las tres a seis semanas después del inicio de los fármacos antitiroideos. La respuesta clínica se relaciona con la dosis del fármaco antitiroideo, el tamaño del bocio y las concentraciones séricas de T_3 antes del tratamiento. La tasa de respuesta depende de la cantidad de hor-

Cuadro 39-4

Aspectos farmacocinéticos de los fármacos antitiroideos.

	PROPILTIOURACILO	METIMAZOL
Unen a proteínas plasmáticas	Cercana a 75%	Nula
Semivida plasmática	75 min	4 a 6 h
Volumen de distribución	casi 20 L	casi 40 L
Se concentra en tiroides	Sí	Sí
Metabolismo del fármaco durante la enfermedad		
Hepatopatía grave	Normal	Disminuida
Nefropatía grave	Normal	Normal
Frecuencia de dosificación	Una a cuatro veces al día	Una o dos veces al día
Paso a través de la placenta	Baja	Baja
Concentración en leche materna	Baja	Baja

mona almacenada, la tasa de recambio de la hormona tiroidea, la semivida de la hormona en la periferia y el grado de antagonismo en la síntesis de hormona logrado con la dosis administrada. Puede desarrollarse hipotiroidismo como consecuencia de tratamiento excesivo. Después de iniciar el tratamiento, se realizan pruebas de función tiroidea (medición de concentraciones de FT_4 sérica y concentraciones de triyodotironina libre o total) cada dos a cuatro meses. Una vez que se alcanzado un estado eutiroideo, es razonable la vigilancia cada cuatro a seis meses. El control del hipertiroidismo suele asociarse con disminución en el tamaño del bocio. Cuando esto ocurre, la dosis de fármacos antitiroideos debe disminuirse de manera notable o puede añadirse levotiroxina una vez que se confirma el hipotiroidismo con base en los exámenes de laboratorio.

Tirotoxicosis en el embarazo. Ocurre tirotoxicosis en aproximadamente ~ 0.2% de los embarazos y es causada con más frecuencia por enfermedad de Graves. Los fármacos antitiroideos son el tratamiento preferido; el yodo radiactivo está claramente contraindicado. El propiltiouracilo y el metimazol cruzan la placenta y pueden ser utilizados con seguridad en el embarazo, aunque las preocupaciones de la aparición de insuficiencia hepática relacionada con el propiltiouracilo en el embarazo pueden favorecer el uso de metimazol. El carbimazol se utiliza en Estados Unidos durante el embarazo y rara vez se asocia con anomalías congénitas intestinales. La dosificación de fármacos antitiroideos debe mantenerse al mínimo para conservar un índice de FT_4 sérica en la mitad superior del intervalo normal o con un incremento ligero. Conforme progresa el embarazo, a menudo mejora la enfermedad de Graves. Es común la recaída o el empeoramiento de la enfermedad de Graves después del parto y las pacientes deben ser vigiladas estrechamente. El metimazol en dosis de hasta 20 mg/día en madres que amamantan no tiene efecto reportado sobre la función tiroidea del lactante y se cree que el propiltiouracilo alcanza la leche materna en cifras más bajas que el metimazol.

Tratamiento adyuvante. Varios fármacos que no tienen actividad antitiroidea intrínseca son de utilidad en el tratamiento sintomático de la tirotoxicosis. Los *antagonistas de los receptores adrenérgicos β* (capítulo 12) son eficaces para antagonizar el efecto simpático/adrenérgico de la tirotoxicosis al reducir la taquicardia, temblor y los trastornos oculares y al aliviar las palpitaciones, ansiedad y tensión. El propranolol, 20 a 40 mg cada 6 h o el atenolol, 50 a 100 mg/día, son los fármacos que suelen administrarse al inicio. Los *antagonistas de los conductos de calcio* (diltiazem, 60 a 120 mg cada 6 h) pueden utilizarse para controlar la taquicardia y disminuir la incidencia de taquiarritmias supraventriculares. Por lo general se necesita sólo tratamiento a corto plazo con antagonistas de los receptores adrenérgicos β o con antagonistas de los conductos de calcio, de dos a seis semanas, y deben interrumpirse una vez que el paciente se encuentra en estado de eutiroidismo. Se ha utilizado la *inmunoterapia* para el hipertiroidismo por enfermedad de Graves y oftalmoplejía. El rituximab es un fármaco que reduce la cantidad de linfocitos B, que cuando se utiliza en combinación con metimazol, prolonga la remisión de la enfermedad de Graves.

INHIBIDORES IÓNICOS

Los *inhibidores iónicos* son sustancias que interfieren con la concentración de yodo por la glándula tiroides. Estos fármacos son aniones similares a yodo: *tiocianato*, *perclorato*, *fluoroborato*, los cuales son aniones monovalentes hidratados de tamaño similar al del yodo.

El *tiocianato* difiere de los otros inhibidores de manera cualitativa; no se concentra en la glándula tiroides, pero en grandes cantidades puede inhibir la organificación del yodo. El perclorato es 10 veces más activo que el tiocianato y antagoniza la entrada de yodo a la glándula tiroides por inhibición competitiva de NIS. El perclorato puede utilizarse para controlar el hipertiroidismo; sin embargo, cuando se administra en cantidades excesivas (2 a 3 g/día) ha causado anemia aplástica letal. Se ha utilizado perclorato en dosis de 750 mg/día en el tratamiento de la enfermedad de Graves. Diversos inhibidores de NIS (perclorato, tiocianato nitrato) tienen efectos aditivos para inhibir la captación de yodo. El litio disminuye la secreción de T_4 y T_3, lo que causa hipotiroidismo evidente en algunos pacientes que reciben Li^+ para el tratamiento de la manía (capítulo 16).

YODO

El *yodo* es el remedio más antiguo para trastornos de la glándula tiroides. En altas concentraciones, el yodo puede influir en varias funciones importantes de la glándula tiroides. El yodo limita su propio transporte e inhibe de manera aguda y transitoria la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas (*efecto Wolff-Chaikoff*). Un efecto importante clínico de las concentraciones plasmáticas elevadas de yodo es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea.

RESPUESTA A LA ADMINISTRACIÓN DE YODO EN EL HIPERTIROIDISMO. La respuesta a yodo en pacientes con hipotiroidismo a menudo es espectacular y rápida: la liberación de hormona tiroidea a la circulación se bloquea con rapidez y también ocurre una disminución leve en la síntesis. En la glándula tiroides se reduce la vascularidad, la glándula se torna más firme y las células se vuelven más pequeñas con la acumulación del coloide en los folículos y se incrementa la cantidad de yodo unido a proteínas. El efecto máximo ocurre después de 10 a 15 días de tratamiento continuo. El tratamiento con yodo no controla por completo las manifestaciones de hipertiroidismo y desaparece el efecto beneficioso. El yodo se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo en el periodo preoperatorio, en preparación para la tiroidectomía, y en combinación con fármacos antitiroideos y propranolol, en el tratamiento de la crisis citotóxica.

Otro uso del yodo es para proteger a la tiroides del yodo radiactivo después de un accidente nuclear o de exposición militar. Como la captación de yodo radiactivo es inversamente proporcional a la concentración sérica de yodo estable, la administración de 30 a 100 mg de yodo por día disminuirá de manera notable la captación de radioisótopos por la tiroides. La solución de yodo concentrada (solución de lugol) consiste de yodo al 5% y yoduro de potasio al 10%, proporcionando una dosis de 8 mg de yodo por gota. También se encuentra disponible en la *solución saturada de yoduro de potasio*, la cual contiene 50 mg por gota. La dosis típica incluye 16 a 36 mg (dos a seis gotas) de solución de lugol o 50 a 100 mg de solución saturada de yoduro de potasio (una a dos gotas) cada 8 h. Se encuentra disponible en yoduro de potasio como medicamento de venta libre para tomar en caso de urgencia de radiación y para antagonizar la captación de yodo radiactivo hacia la glándula tiroides. La dosis en el adulto es de 2 ml (130 mg) cada 24 h, según lo indiquen los especialistas de salud pública. Los pacientes con eutiroidismo con antecedente de una amplia variedad de trastornos tiroideos subyacentes pueden desarrollar hipotiroidismo inducido por yodo cuando se exponen a grandes cantidades de yodo que se encuentran en muchos fármacos que se prescriben a menudo (cuadro 39-5) y estos pacientes no se escapan del efecto agudo de Wolff-Chaikoff.

REACCIONES INDESEABLES. En ocasiones los individuos pueden mostrar marcada sensibilidad al yodo. El angioedema es un síntoma prominente, y el edema laríngeo puede ocasionar obstrucción respiratoria. Pueden presentarse múltiples hemorragias cutáneas, manifestaciones de hipersensibilidad del tipo de enfermedad del suero (p. ej., fiebre, artralgias, adenopatías, eosinofilia). También se han descrito púrpura trombocitopénica trombótica y arteritis nudosa letal atribuidas a la hipersensibilidad al yodo.

Cuadro 39-5

Fármacos utilizados a menudo que contienen yodo.

FÁRMACO	CONTENIDO DE YODO
Oral o local	
Amiodarona	75 mg por tableta
Jarabe de yoduro de calcio	26 mg/ml
Yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína)	134 a 416 mg/tableta
Yoduro de ecotiopato, solución oftálmica	5 a 41 µg/gota
Ácido yodhídrico, jarabe	13 a 15 mg/ml
Yodoclorohidroxiquina	104 mg/tableta
Vitaminas que contienen yodo	0.15 mg/tableta
Idoxuridina, solución oftálmica	18 µg/gota
Alga marina	0.15 mg/tableta
Solución de lugol	6.3 mg/gota
Moliente nasal marca Ponaris	5 mg/0.8 ml
Yodo de potasio, solución saturada	38 mg/gota
Antisépticos tópicos	
Crema de yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína)	6 mg/g
Tintura de yoduro	40 mg/ml
Crema de yodohidroxiquinoleína	12 mg/g
Gasa con yodoformo	4.8 mg/100 ml por gasa
Yodopovidona	10 mg/ml
Medios de contraste para estudios radiológicos	
Diatrizoato meglumina sódica	370 mg/ml
Propiliodona	340 mg/ml
Ácido yopanoico	333 mg/tableta
Ipodato	308 mg/cápsula
Yotalamato	480 mg/ml
Metrizamida (no diluida)	483 mg/ml
Iohexol	463 mg/ml

Tomado de Braverman L.E. et al., eds. Werner & Ingbar's The Thyroid, 10a. ed., p. 244.
©2013 Lippincott Williams & Wilkins.

La gravedad de los síntomas de intoxicación crónica con yodo (*yodismo*) se relaciona con la dosis. Los síntomas inician con un sabor metálico desagradable y sensación urente en la boca y faringe, así como dolor dental y en las encías. A menudo ocurre sialorrea, corista, estornudos e irritación ocular con hinchazón de los párpados. El yodismo leve se comporta como un resfriado común. La trasudación excesiva hacia el árbol bronquial puede ocasionar edema pulmonar. Además, puede haber incremento de tamaño de las glándulas paratiroides y submaxilar, con dolor a la palpación y el síndrome puede confundirse con parotiditis. Las lesiones cutáneas son comunes y varían en tipo de intensidad. Rara vez pueden ocurrir erupciones graves y en ocasiones letales (yodermia) después del uso prolongado de yoduros. Las lesiones son atípicas; son similares a las causadas por el bromismo, un problema poco común que por lo general involuciona con rapidez cuando se interrumpe la administración de yodo. Son comunes dos síntomas de secreción gástrica y diarrea, en ocasiones sanguinolenta. Puede haber fiebre, anorexia y depresión. Los síntomas de yodismo desaparecen unos cuantos días después de interrumpir la administración de yodo. La excreción renal de I^- puede incrementarse por procedimientos que favorecen la excreción de Cl^- (p. ej., diéresis osmótica, diuréticos cloruréticos y administración de sal). Estos procedimientos pueden ser de utilidad cuando los síntomas de yodismo son graves.

YODO RADIACTIVO

Los isótopos primarios utilizados para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad tiroidea son el ^{123}I y ^{131}I. El ^{123}I es principalmente una sustancia que emite rayos gamma de corta duración, con una semivida de 13 h y que se utiliza en los estudios diagnósticos. El ^{131}I tiene una semivida de ocho días y emite partículas gamma y beta. Más de 99% de su radiación se emite en los primeros 56 días. El ^{131}I se utiliza con fines terapéuticos para la destrucción de la glándula tiroides de una glándula hiperactiva o aumentada de tamaño y en el cáncer tiroideo, para la ablación del tiroides y el tratamiento de la enfermedad metastásica.

La conducta química de los isótopos radiactivos de yodo son idénticas a la del isótopo estable, el ^{127}I. El ^{131}I se retiene con rapidez y eficacia por el tiroides, se incorpora en los aminoácidos yodados y se deposita en el coloide de los folículos, a partir del cual se libera. Así, las partículas β destructoras se originan en el folículo y actúan casi exclusivamente en las células parenquimatosas del tiroides, con poco o ningún daño al tejido circundante. La radiación gamma pasa a través de los tejidos y puede identificarse con detección externa. Los efectos de la radiación dependen de la dosis. Con dosis elegidas de manera apropiada es posible que ^{131}I destruya la glándula tiroides por completo sin lesión detectable a los tejidos adyacentes.

USOS TERAPÉUTICOS. El yodo radiactivo tiene su uso más amplio en el tratamiento del hipertiroidismo y para el diagnóstico de trastornos de la función tiroidea. La indicación más clara para el tratamiento con yodo radiactivo es el hipertiroidismo en pacientes de edad avanzada y en personas con cardiopatía. El yodo radiactivo es también la mejor forma de tratamiento cuando la enfermedad de Graves ha persistido o presentado recurrencias después de la tiroidectomía subtotal y cuando el tratamiento prolongado con fármacos antitiroideos no ha ocasionado la remisión. Por último, el yodo radiactivo está indicado en pacientes con bocio nodular tóxico. El yoduro de sodio con ^{131}I se encuentra disponible en forma de solución o en cápsulas que contienen ^{131}I sin transportador, adecuado para la administración oral. Se cuenta con una presentación de yoduro de sodio ^{123}I para procedimientos de gammagrafía.

HIPERTIROIDISMO. El yodo radiactivo es un tratamiento alternativo útil para el hipertiroidismo. El yodo estable (no radiactivo) puede impedir el tratamiento o la obtención de estudios de imagen con yodo radiactivo por semanas después de que se interrumpieron la administración de yodo estable. En pacientes expuestos a yodo estable, debe realizarse una medición de yodo radiactivo 24 h después que la administración de una dosis trazadora de ^{123}I, antes de la administración de ^{131}I, con el fin de asegurar que existe captación suficiente para lograr la ablación deseada. La dosis óptima de ^{131}I, expresada en términos de microcuries (μCi) captados por gramo de tejido tiroideo, varía en diferentes laboratorios de 80 a 150 μCi. La dosis habitual total es de 4 a 15 mCi.

Iniciando pocas semanas después del tratamiento, los síntomas de hipertiroidismo ceden gradualmente en un periodo de dos a tres meses. Si el tratamiento fue inadecuado, es aparente la necesidad de tratamiento adicional en seis a 12 meses. Sin embargo, no es poco común que la TSH sérica permanezca baja por varios meses después del tratamiento con ^{131}I. Así, la valoración del fracaso terapéutico de la administración de yodo radiactivo con base en las concentraciones de TSH como único método puede ser confusa y siempre deben acompañarse de mediciones de T_4 y de T_3. Dependiendo en cierta medida del esquema de dosificación adoptado, 80% de los pacientes se curan con una sola dosis y 20% requiere dosis adicionales; una fracción muy pequeña requiere tres o más dosis antes de que se controle el trastorno. Pueden utilizarse antagonistas adrenérgicos β, fármacos antitiroideos, combinaciones de estos dos o yodo estable para acelerar el control del hipertiroidismo.

Ventajas. Con el tratamiento con yodo radiactivo, el paciente se evita los riesgos y molestias de la intervención quirúrgica. El costo es bajo, no se necesita hospitalización en Estados Unidos y los pacientes pueden participar en sus actividades cotidianas durante todo el procedimiento, aunque se recomienda limitar la exposición con niños pequeños.

Desventajas. La principal consecuencia del uso de yodo radiactivo es la elevada incidencia de hipotiroidismo tardío. Aunque la incidencia de muerte por cáncer no se ha incrementado después del tratamiento con yodo radiactivo, existe un incremento pequeño, pero significativo en tipos específicos de cáncer, lo que incluye cáncer gástrico, renal y mamario. Este dato es especialmente significativo, porque todos estos tejidos expresan el transportador de yodo NIS y pueden ser especialmente susceptibles a los efectos de la radiación. El tratamiento con yodo radiactivo puede inducir tiroiditis por radiación, con liberación de tiroxina y triyodotironina preformadas hacia la circulación. En la mayor parte de los pacientes, esto es asintomático, pero puede haber empeoramiento de los síntomas de hipertiroidismo y en raras ocasiones, manifestaciones cardiacas como fibrilación auricular o cardiopatía isquémica y muy rara vez, tormenta tiroidea. El tratamiento con fármacos antitiroideos debe reducir o eliminar esta complicación.

La principal contraindicación para el tratamiento con ^{131}I es el embarazo. Después del primer trimestre, la tiroides fetal concentra el isótopo y puede sufrir daño; incluso durante el primer trimestre, el yodo radiactivo debe evitarse porque puede haber efectos adversos de la radiación en los tejidos fetales. Persiste el riesgo de ocasionar cambios neoplásicos en la glándula tiroides; un pequeño número de niños han sido tratados en esta forma. Muchas clínicas rechazan tratar a pacientes jóvenes y reservan el yodo radiactivo para pacientes mayores de 25 a 30 años de edad.

Carcinoma tiroideo. Como la mayor parte de los carcinomas tiroideos bien diferenciados acumulan muy poco yodo, se necesita la estimulación de la captación de yodo con TSH para el tratamiento eficaz de las metástasis. A la fecha, la estimulación con TSH endógena se desencadena con la suspensión del tratamiento de sustitución con hormona tiroidea en pacientes previamente tratados con tiroidectomía subtotal con o sin ablación con yodo radiactivo del tejido tiroideo residual. Se administra una dosis de ablación de ^{131}I de 30 a más de 150 mCi y una semana más tarde se realiza una gammagrafía corporal total. La TSH humana recombinante se encuentra disponible para valorar la capacidad del tejido tiroideo, normal y maligno, de captar yodo radiactivo y para la secreción de tiroglobulina. La TSH humana recombinante permite la valoración de posible enfermedad metastásica sin la necesidad de que el paciente interrumpa el tratamiento supresor con levotiroxina y presente hipotiroidismo clínico. El tratamiento de supresión con TSH mediante la administración de levotiroxina está indicado en todos los pacientes después del tratamiento por cáncer de tiroides. El objetivo del tratamiento suele ser mantener la TSH sérica en concentraciones por debajo de lo normal. El incremento de la concentración de tiroglobulina sérica a menudo es el primer indicador de recurrencia de la enfermedad.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

40 capítulo Estrógenos y progestinas

Los *estrógenos* y *progestinas* son hormonas que producen infinidad de acciones fisiológicas. En las mujeres, incluyen efectos en el desarrollo; actividades neuroendocrinas implicadas en el control de la ovulación; la preparación cíclica del aparato reproductor para la fecundación e implantación, y acciones sustanciales en el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos. Los estrógenos también tienen funciones importantes en los varones, incluidos efectos en el hueso, espermatogénesis y el comportamiento. Las aplicaciones más frecuentes de estos compuestos son el tratamiento hormonal menopáusico y la anticoncepción en las mujeres, pero los compuestos específicos y dosis usadas en estas dos situaciones son muy diferentes. Los compuestos antiestrogénicos se usan en el tratamiento del cáncer mamario sensible a las hormonas y en la infertilidad. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) que tienen actividad agonista o antagonista selectiva por tejidos son útiles para prevenir el cáncer mamario y la osteoporosis. El principal uso de las antiprogestinas ha sido el aborto médico.

ESTRÓGENOS

Los estrógenos interactúan con dos receptores de la superfamilia de receptores nucleares, llamados receptores de estrógeno α (Erα) y receptores de estrógeno β (Erβ). El estrógeno natural más potente en humanos, con acciones mediadas por Erα y ERβ, es el *17β-estradiol*, seguido por la *estrona* y el *estriol*. Los *estrógenos* esteroideos provienen de la *androstenediona* o la *testosterona* (figura 40-1) mediante una reacción catalizada por la *aromatasa* (CYP19).

Los ovarios son la principal fuente de estrógeno circulante en las mujeres premenopáusicas; el estradiol es el principal producto secretado. Las gonadotropinas, que actúan mediante receptores que se acoplan con la vía G_s-adenilato ciclasa-cAMP, aumentan las actividades de la aromatasa y facilitan el transporte del colesterol (el precursor de todos los esteroides) a las mitocondrias de las células que sintetizan los esteroides. En el ovario, la *17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* tipo I favorece la síntesis de *testosterona* y *estradiol* a partir de *androstenediona* y *estrona*, respectivamente. En el hígado, la enzima tipo II favorece la oxidación del estradiol circulante a *estrona* y estos dos esteroides se convierten en *estriol* (figura 40-1). Estos tres tipos de estrógenos se excretan en la orina junto con sus conjugados glucurónido y sulfato.

En las mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógeno circulante es el estroma del tejido adiposo, donde la estrona se sintetiza a partir de la *dehidroepiandrosterona* secretada por las glándulas suprarrenales. En los varones, los estrógenos se producen en los testículos, pero la síntesis extragonadal por aromatización de los esteroides C19 circulantes (p. ej., androstenediona y dehidroepiandrosterona) genera la mayor parte de los estrógenos circulantes. Es probable que la síntesis local de estrógenos por aromatización de andrógenos tenga una función etiológica o favorecedora en el desarrollo de ciertas enfermedades, como el cáncer mamario. Los estrógenos también se producen a partir de andrógenos por acción de la aromatasa en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos, y ejercen efectos locales cerca de su sitio de producción (p. ej., en el hueso afectan la densidad mineral ósea).

Durante el embarazo, la orina humana es una fuente abundante de estrógenos naturales. La orina de yeguas gestantes es la fuente de los *estrógenos equinos conjugados*, que han tenido aplicaciones terapéuticas por muchos años.

ACCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

ACCIONES EN EL DESARROLLO. Los estrógenos son los principales causantes de los cambios puberales en las niñas y del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Los estrógenos inducen el crecimiento y desarrollo de la vagina, útero y trompas de Falopio, e intervienen en el crecimiento mamario. También participan en el moldeamiento del contorno corporal, a la modelación del esqueleto y producen el brote de crecimiento puberal de los huesos, así como el cierre de las epífisis. El crecimiento del vello axilar y púbico; la pigmentación de la región genital, y la pigmentación regional de los pezones y areolas que ocurren después del primer trimestre del embarazo también son efectos estrogénicos. Los andrógenos también tienen un papel secun-

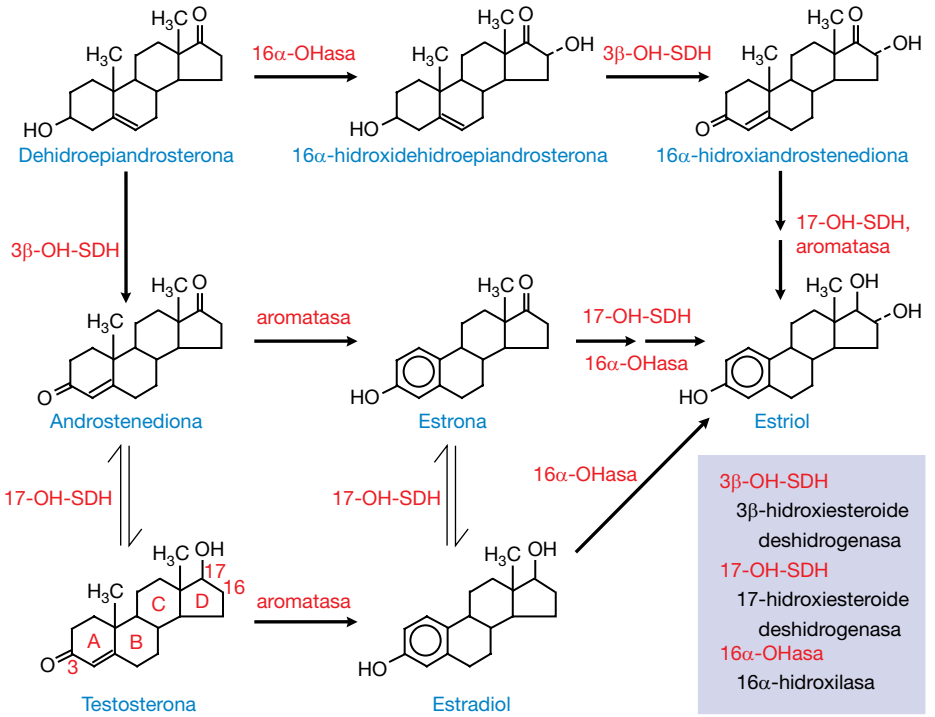


Figura 40-1 *La vía biosintética de los estrógenos.*

dario en el desarrollo sexual femenino (capítulo 41). Asimismo, los estrógenos tienen funciones importantes en el desarrollo de los varones. En los niños, la deficiencia de estrógeno aminora el brote de crecimiento puberal y retrasa la maduración esquelética y el cierre epifisario, por lo que el crecimiento lineal continúa hasta la edad adulta. La deficiencia de estrógenos en los varones induce aumento de gonadotropinas, macroorquidia y aumento en la concentración de testosterona; además, afecta el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y la fertilidad de algunos individuos.

CONTROL NEUROENDOCRINO DEL CICLO MENSTRUAL. El ciclo menstrual está controlado por una cascada neuroendocrina que incluye al *hipotálamo, hipófisis* y *ovarios* (figura 40-2). Un oscilador neuronal, o "reloj", en el hipotálamo emite impulsos a intervalos que coinciden con la liberación de *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH) hacia la vasculatura portal hipotálamo-hipofisaria (capítulo 38). La GnRH interactúa con su receptor en los *gonadotropos hipofisarios* para inducir la liberación de *hormona luteinizante* (LH) y *hormona foliculoestimulante* (FSH, *follicle-stimulating hormone*). La frecuencia de los pulsos de GnRH, que varía en las distintas fases del ciclo menstrual, controla la síntesis relativa de FSH y LH.

Las gonadotropinas (LH y FSH) regulan el crecimiento y la maduración de los folículos en los ovarios y la síntesis ovárica de estrógeno y progesterona, que regulan por retroalimentación a la hipófisis y al hipotálamo. Como la liberación de GnRH es intermitente, la secreción de LH y FSH es pulsátil. La *frecuencia* del pulso depende del "reloj" neural (figura 40-2), llamado *generador de pulsos de GnRH hipotalámica*, pero la cantidad de gonadotropina liberada en cada pulso (o sea, la *amplitud* del pulso) está controlada sobre todo por las acciones de los estrógenos y la progesterona en la hipófisis. La naturaleza intermitente *pulsátil* de la liberación hormonal es esencial para el mantenimiento de los ciclos menstruales ovulatorios normales porque la infusión constante de GnRH induce el cese de la liberación de gonadotropina y de la síntesis ovárica de esteroides (capítulo 38). Aunque se desconoce el mecanismo exacto que regula la programación de la liberación de GnRH (o sea, la frecuencia del pulso), parece que las células hipotalámicas tienen una capacidad intrínseca para liberar GnRH de manera episódica. Los esteroides ováricos, en particular la progesterona, regulan la frecuencia de la liberación de GnRH. En la pubertad, el generador de pulsos se activa y establece perfiles cíclicos de hormonas hipofisarias y ováricas. Aunque el mecanismo de activación no se conoce del todo, podría implicar aumentos en las concentraciones del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y de leptina; esta última inhibe el neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arqueado para aliviar un efecto inhibidor en las neuronas de GnRH.

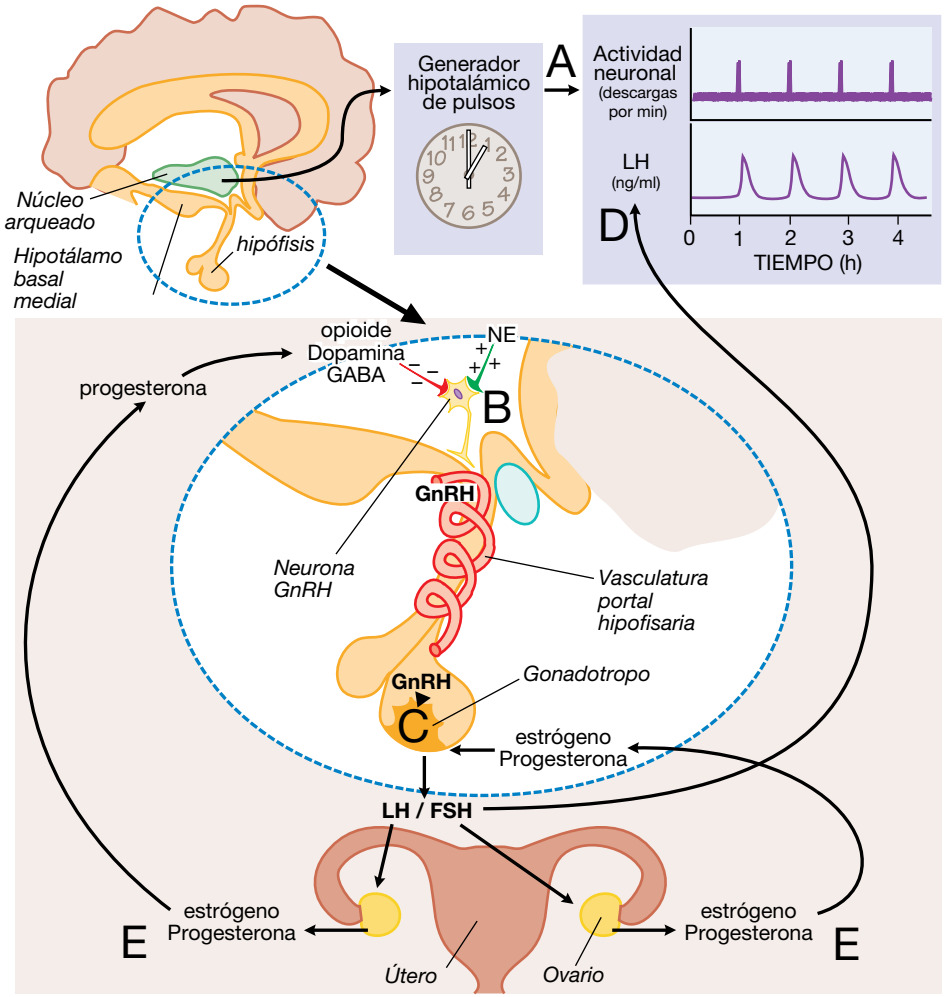


Figura 40-2 *Control neuroendocrino de la secreción de gonadotropina en mujeres.* El generador de pulso localizado en el núcleo arqueado del hipotálamo funciona como un "reloj" neuronal que dispara a intervalos horarios regulares (**A**). Esto produce la liberación periódica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de las neuronas que la contienen hacia la circulación portal hipotálamo-hipofisaria (**B**). Las neuronas de GnRH (**B**) reciben señales inhibidoras de las neuronas opioides, dopaminérgicas y gabérgicas, y señales estimulantes de las neuronas noradrenérgicas (NE, *norepinephrine*). Los pulsos de GnRH activan la liberación intermitente de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) de los gonadotropos hipofisarios (**C**), lo que genera el perfil plasmático pulsátil (**D**). FSH y LH regulan la síntesis ovárica de estrógeno y progesterona, que ejercen control por retroalimentación (**E**). (Véase el texto y la figura 40-3 para obtener más detalles.)

La figura 40-3 presenta un esquema de los perfiles de gonadotropina y las concentraciones de esteroides gonadales en el ciclo menstrual. En la fase folicular inicial del ciclo: 1) el generador de pulsos produce picos de actividad neuronal con una frecuencia aproximada de uno por hora, que corresponde con los pulsos de secreción de GnRH; 2) esto causa la liberación pulsátil correspondiente de LH y FSH de los gonadotropos hipofisarios, y 3) la FSH en particular estimula al folículo de De Graaf para madurar y secretar estrógeno. Los efectos de los estrógenos en la hipófisis son inhibidores en este momento y reducen la cantidad de LH y FSH liberadas de la hipófisis, por lo que la concentración de gonadotropina desciende en forma gradual. Los estrógenos actúan sobre todo en la hipófisis para controlar la amplitud de los pulsos de gonadotropina y también contribuyen a la amplitud de los pulsos de GnRH secretada por el hipotálamo. La *inhibina*, producida por el ovario, ejerce una retroalimentación negativa para disminuir de manera selectiva la FSH sérica.

A mitad del ciclo, el estradiol sérico se eleva por arriba de un umbral de 150 a 200 pg/ml durante ~ 36 h, lo que ejerce un efecto de retroalimentación positiva breve en la hipófisis para activar el pico preovulatorio de LH y FSH. Este

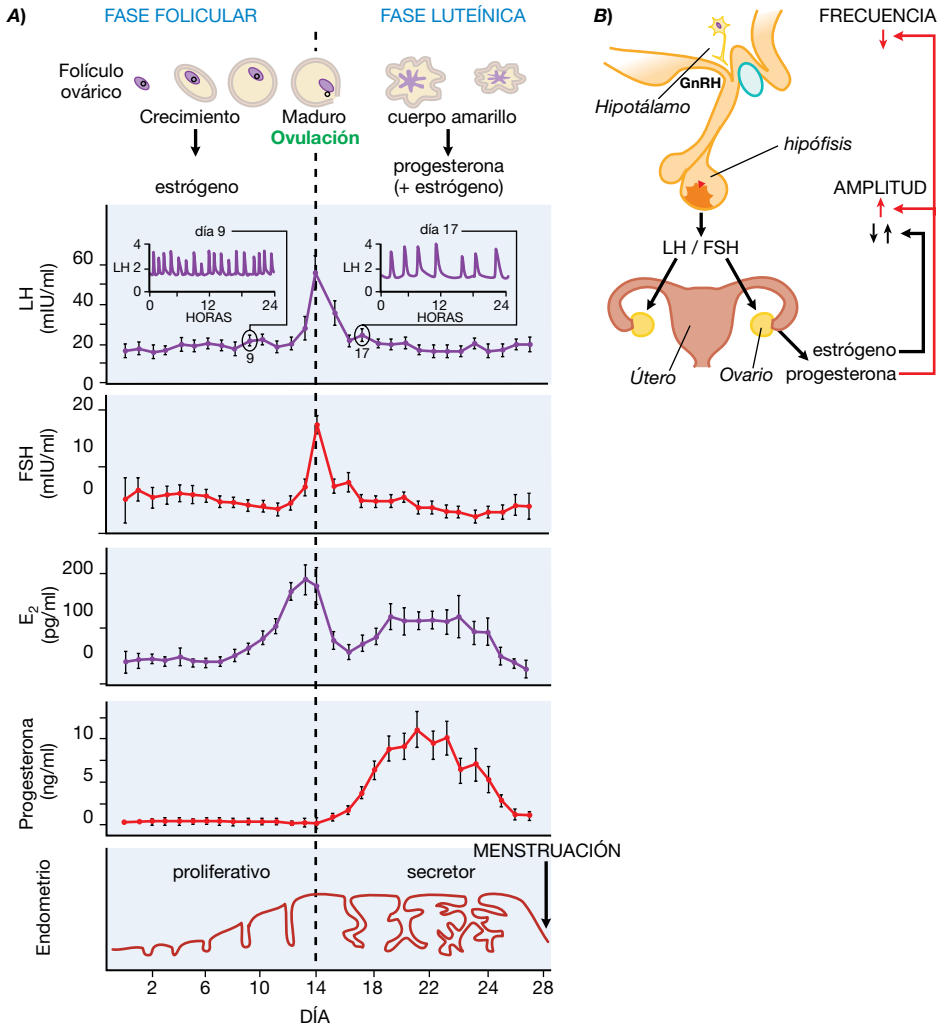


Figura 40-3 *Relaciones hormonales del ciclo menstrual humano.* ***A)*** Valores diarios promedio de LH, FSH, estradiol (E_2) y progesterona en muestras plasmáticas de mujeres con ciclos menstruales normales de 28 días. También se ilustran los cambios en el folículo ovárico (*arriba*) y el endometrio (*abajo*). El muestreo plasmático frecuente revela los patrones pulsátiles de la liberación de gonadotropina. Los perfiles característicos se presentan en un esquema de la fase folicular (día 9, *recuadro izquierdo*) y la fase luteínica (día 17, *recuadro derecho*). Tanto la frecuencia (número de pulsos por hora) como la amplitud (magnitud del cambio en la liberación hormonal) de los pulsos varían durante todo el ciclo. (Redibujado con autorización de Thorneycroft *et al.*, 1971 © Elsevier.) ***B)*** Principales efectos reguladores de los esteroides en la función hipotálamo-hipofisaria. El estrógeno disminuye la cantidad de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) liberada (o sea, la amplitud del pulso de gonadotropina) durante la mayor parte del ciclo y desencadena un incremento súbito en la liberación de LH sólo a mitad del ciclo. La progesterona reduce la frecuencia de liberación de GnRH del hipotálamo, por lo que disminuye la frecuencia de los pulsos de gonadotropina plasmática. La progesterona también aumenta la cantidad de LH liberada (o sea, la amplitud del pulso) durante la fase luteínica del ciclo.

efecto implica un cambio en la capacidad de respuesta de la hipófisis a la GnRH. Es probable que la progesterona contribuya al pico de LH a mitad del ciclo. La espiga de gonadotropinas a mitad del ciclo estimula la rotura folicular y la ovulación en uno o dos días. El folículo roto se convierte en el *cuerpo amarillo*, que produce grandes cantidades de progesterona y menores cantidades de estrógeno bajo la influencia de la LH durante la segunda mitad del ciclo. En ausencia de embarazo, la función del cuerpo amarillo cesa, las concentraciones de esteroides disminuyen y ocurre la menstruación. Cuando las cantidades de esteroides descienden, el generador de pulsos regresa a su patrón de estímulos, se reinicia todo el sistema y se produce un nuevo ciclo ovárico.

En la fase folicular del ciclo, los estrógenos inhiben la liberación de gonadotropinas, pero después ejercen una breve acción estimulante a mitad del ciclo que aumenta la cantidad liberada y produce el pico de LH. Al actuar en el hipotálamo, la progesterona ejerce el control predominante de la frecuencia de liberación de LH; disminuye la frecuencia de disparo del generador de pulsos del hipotálamo, una acción que se cree mediada sobre todo por las neuronas opioides inhibidoras (contienen receptores para progesterona) que hacen sinapsis con las neuronas GnRH. La progesterona también tiene un efecto directo en la hipófisis para oponerse a las acciones inhibidoras de los estrógenos y así aumentar la cantidad de LH liberada (p. ej., aumenta la amplitud de los pulsos de LH). Estos efectos de retroalimentación esteroidea, junto con la actividad intrínseca del generador de pulsos hipotalámicos, da lugar a pulsos de LH relativamente frecuentes de pequeña amplitud en la fase folicular del ciclo y pulsos menos frecuentes de mayor amplitud en la fase luteínica.

En los varones, la testosterona regula el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal a nivel del hipotálamo y la hipófisis, y su retroalimentación negativa está mediada en gran medida por el estrógeno sintetizado mediante aromatización.

EFECTOS DE LOS ESTEROIDES GONADALES CÍCLICOS EN EL APARATO REPRODUCTOR

Los cambios cíclicos en la producción ovárica de estrógeno y progesterona regulan los fenómenos correspondientes en las trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina. Desde el punto de vista fisiológico, estos cambios preparan al útero para la implantación, y los fenómenos oportunos en estos tejidos son esenciales para el embarazo. Si el embarazo no se produce, el endometrio se desprende como descarga menstrual (figura 40-3).

La menstruación marca el inicio del ciclo menstrual. Durante la fase folicular (o proliferativa) del ciclo, el estrógeno comienza a reconstruir el endometrio al estimular su proliferación y diferenciación. Una respuesta importante al estrógeno en el endometrio y otros tejidos es la inducción del receptor para progesterona (PR, *progesterone receptor*), que permite a las células responder a esta hormona durante la segunda mitad del ciclo. En la fase luteínica (o secretoria) del ciclo, la progesterona elevada limita el efecto proliferativo de los estrógenos en el endometrio porque estimula la diferenciación. Los principales efectos incluyen la estimulación de las secreciones epiteliales importantes para la implantación del blastocisto y el crecimiento característico de los vasos sanguíneos endometriales que se observan en este periodo. Estos efectos están mediados por PR-A en modelos animales. Por tanto, la progesterona es importante en la preparación para la implantación y para los cambios que ocurren en el útero en el sitio de implantación (o sea, la respuesta decidual). Existe una estrecha "ventana de implantación" que va del día 19 al 24 del ciclo endometrial, en el que las células epiteliales del endometrio son receptivas a la implantación del blastocisto. Si existe implantación, la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), producida al principio por el trofoblasto y más tarde por la placenta, interactúa con el receptor para LH del cuerpo amarillo a fin de mantener la síntesis de hormonas esteroideas durante las etapas iniciales del embarazo. Más tarde la placenta se convierte en el principal sitio de síntesis de estrógeno y progesterona.

EFECTOS METABÓLICOS. Los estrógenos afectan una multitud de tejidos. Muchos tejidos no reproductores, incluidos el hueso, endotelio vascular, hígado, SNC, sistema inmunitario, tubo digestivo y corazón, expresan cantidades pequeñas de receptores estrogénicos (ER), y la proporción entre ERα y ERβ varía según la célula específica. Los efectos de los estrógenos en algunos aspectos del metabolismo de minerales, lípidos, carbohidratos y proteínas son muy importantes para comprender sus acciones farmacológicas.

La administración prolongada de estrógeno se relaciona con descenso de la renina plasmática, enzima convertidora de angiotensina y endotelina-1; la expresión del receptor AT_1 para AngII también disminuye. Las acciones del estrógeno en la pared vascular incluyen aumento en la síntesis de NO y prostaciclina. Todos estos cambios causan vasodilatación y retrasan la aterogénesis. Los estrógenos alteran el número de vías metabólicas que pueden afectar la cascada de coagulación. Los efectos sistémicos incluyen cambios en la síntesis hepática de proteínas plasmáticas. Los estrógenos causan un ligero aumento en la cascada de coagulación. Los efectos sistémicos incluyen cambios en la síntesis hepática de proteínas plasmáticas. Los estrógenos inducen un pequeño incremento de los factores de coagulación II, VII, IX, X y XII, y reducen los factores anticoagulantes de proteína C, proteína S y antitrombina III (capítulo 30). También influyen en las vías fibrinolíticas y varios estudios de mujeres tratadas con estrógeno solo o con estrógeno y una progestina tienen concentraciones menores de la proteína inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), con un aumento consecuente en la fibrinólisis. Por tanto, los estrógenos aumentan la coagulación y las vías fibrinolíticas, y el desequilibrio entre estas dos actividades opuestas tiene efectos farmacológicos secundarios.

Los estrógenos aumentan la masa ósea. El hueso se remodela de manera constante mediante la resorción realizada por los *osteoblastos* y la actividad formadora de hueso de los *osteoblastos*. Los estrógenos regulan de manera directa los osteoblastos e incrementan la supervivencia de los osteocitos porque inhiben la apoptosis. El principal efecto de los estrógenos es el descenso en el número y actividad de osteoblastos.

Los estrógenos elevan un poco los triglicéridos séricos y reducen levemente el colesterol sérico total. Incrementan la concentración de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) y reducen la de la lipoproteína de

baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y de la lipoproteína A (LPA) (capítulo 31). La presencia de ER en el hígado sugiere que los efectos beneficiosos del estrógeno en el metabolismo de las lipoproteínas se deben en parte a acciones directas en el hígado. Esto conduce al aumento de saturación biliar con colesterol y parece ser la base para la mayor incidencia de litiasis vesicular en algunas mujeres que reciben estrógenos. En general, estas hormonas aumentan la concentración plasmática de globulina para unión con cortisol, globulina para unión con tiroxina y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex-hormone binding globulin*), que se une con andrógenos y estrógenos.

RECEPTORES PARA ESTRÓGENO

Los estrógenos ejercen sus efectos por interacción con los receptores que forman parte de la superfamilia de receptores nucleares. Los genes del receptor estrogénico 2 se localizan en cromosomas separados: *ESR1* codifica ERα y *ESR2* codifica ERβ. Ambos ER son factores de trascripción nuclear dependientes de estrógeno que tienen distintas distribuciones en los tejidos y efectos regulatorios en la trascripción de una gran cantidad de genes. Tanto ERα como ERβ existen como múltiples isoformas de mRNA debido al uso diferencial de promotor y al corte y pegado alternativos. Existen diferencias sustanciales entre las dos isoformas de receptores en los dominios para unión con ligando y en ambos dominios de transactivación. El ERβ humano no parece tener un dominio AF-1 funcional. Al parecer, los receptores tienen distintas funciones biológicas y responden de manera diferente a varios compuestos estrogénicos. Sin embargo, su gran homología en los dominios para unión con DNA sugiere que ambos receptores reconocen secuencias similares de DNA y por tanto, regulan muchos de los mismos genes.

ERα se expresa de manera más abundante en el aparato reproductor femenino, sobre todo el útero, vagina y ovarios, además de las glándulas mamarias, hipotálamo, células endoteliales y músculo liso vascular. ERβ se expresa más en la próstata y ovarios, con menor expresión en los pulmones, cerebro, hueso y vasculatura. Ambas formas de ER se expresan en los cánceres mamarios, aunque se cree que ERα es la forma con la participación predominante en la regulación del crecimiento (capítulo 63). Ya se identificaron variantes polimorfas de ER, pero los intentos por relacionar polimorfismos específicos con la frecuencia de cáncer mamario, masa ósea, cáncer endometrial o enfermedad cardiovascular tuvieron resultados contradictorios.

Un receptor clonado que se acopla con la proteína G, GPR30, también parece interactuar con los estrógenos en algunos sistemas celulares, y resulta atractiva la idea de su participación en los rápidos efectos del estrógeno. Es posible que haya interacciones o comunicación cruzada entre el ERα relacionado con la membrana y el GPR30 localizado en la membrana de algunas células cancerosas, pero no existe una confirmación *in vivo*.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos ER son factores de trascripción activados por ligando que aumentan o disminuyen la trascripción de genes determinados (figura 40-4). Después de entrar a la célula por difusión pasiva a través de la membrana plasmática, la hormona se une con un ER en el núcleo. Ya en el núcleo, el ER se encuentra como monómero inactivo unido con la proteína 90 de golpe de calor (HSP90) y cuando se une con el estrógeno, un cambio en la conformación disocia las proteínas de golpe de calor e induce la dimerización del receptor, lo que aumenta la afinidad y la velocidad de unión del receptor con el DNA. Pueden producirse homodímeros de ERα o ERβ y los heterodímeros ERα/ERβ según el complemento del receptor en una célula determinada. El dímero ER se une con los elementos de respuesta al estrógeno (ERE), casi siempre situados en la región promotora de los genes determinados. El complejo ER/DNA atrae una cascada de coactivadores y otras proteínas a la región promotora de los genes determinados (figura 40-4B y leyenda), y permite que las proteínas que conforman el aparato de transcripción general se ensamblen e inicien la trascripción.

Algunos ER se localizan en la membrana plasmática de las células. Estos ER están codificados por los mismos genes que codifican ERα y ERβ, pero se transportan a la membrana plasmática y residen sobre todo en las caveolas. La traslocación a la membrana de todos los receptores para esteroides sexuales está mediada por la palmitoilación de una fracción de nueve aminoácidos comunes a estos receptores. Los ER situados en la membrana median la activación rápida de algunas proteínas, como MAPK (fosforilada en varios tipos celulares) y el aumento rápido del cAMP causado por la hormona. Estas interacciones en la membrana y sus secuelas representan otros planos de comunicación cruzada y complejidad en la señalización del estrógeno.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Existen varios estrógenos para administración oral, parenteral, transdérmica o tópica. Debido a la naturaleza lipófila de los estrógenos, la absorción casi siempre es adecuada con la preparación apropiada. Se cuenta con ésteres acuosos o de base oleosa de estradiol para inyección intramuscular, cuya frecuencia de aplicación varía desde semanal hasta una vez por mes. Los estrógenos conjugados se formulan para aplicación IV o IM. Los parches transdérmicos que se cambian una o dos veces por semana liberan estradiol de manera continua a través de la piel. Existen preparaciones disponibles para uso tópico en la vagina o para aplicación cutánea. También se cuenta con preparaciones de estrógeno combinado con una progestina. Todos los estrógenos tienen decla-

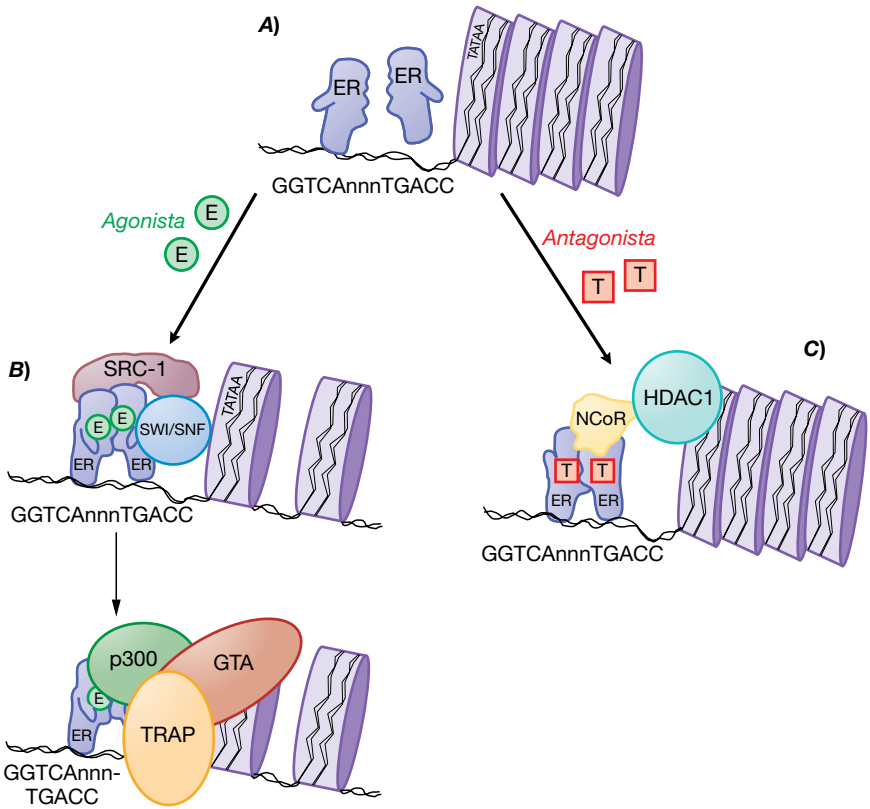


Figura 40-4 *Mecanismo de acción molecular del receptor nuclear para estrógeno.* ***A)*** El receptor para estrógeno (ER) sin ligando existe como monómero dentro del núcleo. ***B)*** Los agonistas como el 17β-estradiol (E) se unen con el ER y causan un cambio dirigido por el ligando en la conformación que facilita la dimerización e interacción con elementos de respuesta al estrógeno específicos en el DNA. El complejo ER-DNA atrae coactivadores como SWI/SNF, que modifican la estructura de la cromatina, y coactivadores como el coactivador-1 del receptor para esteroides (SRC-1) que tiene actividad histona acetiltransferasa (HAT) que altera aún más la estructura de la cromatina. Esta remodelación facilita el intercambio de las proteínas atraídas, por lo que otros coactivadores (p. ej., p300 y el complejo TRAP) se relacionan en el promotor del gen en cuestión y atraen a las proteínas que comprenden el aparato de transcripción general (GTA), con la subsiguiente síntesis de mRNA. ***C).*** Los antagonistas como el tamoxifeno (T) también se unen con el ER, pero producen una conformación distinta del receptor. La conformación inducida por el antagonista también facilita la dimerización y la interacción con el DNA, pero se atrae al complejo un conjunto distinto de proteínas, llamadas correpresores, como el correpresor del receptor hormonal nuclear (NcoR). El NcoR atrae más proteínas, como la histona desacetilasa I (HDAC1), que actúa en las histonas para estabilizar la estructura del nucleosoma y prevenir la interacción con el GTA.

raciones precautorias en la etiqueta que apremian a prescribir la dosis efectiva más baja y por el periodo más corto consistente con los objetivos terapéuticos y los riesgos individuales para cada paciente.

La administración oral es frecuente y puede usarse para estradiol, estrógenos conjugados, ésteres de estrona y otros estrógenos, así como *etinilestradiol* (*combinado con una progestina*). El estradiol está disponible en preparaciones micronizadas y no micronizadas. Las formulaciones micronizadas ocupan una superficie amplia para que se absorban con rapidez a fin de contrarrestar en parte su baja biodisponibilidad oral absoluta debido al metabolismo de primer paso. La adición del sustituyente etinilo a C17 (etinilestradiol) inhibe el metabolismo de primer paso. Otras preparaciones orales de uso frecuente contienen estrógenos equinos conjugados, que son ésteres sulfato de estrona, equilina y otros compuestos naturales; *éteres esterificados*, o mezclas de estrógenos conjugados sintéticos preparados de fuentes vegetales. Éstos se hidrolizan mediante enzimas presentes en la parte distal del intestino, las cuales retiran los grupos sulfato cargados y permiten la absorción del estrógeno a través del epitelio intestinal. En otra preparación oral, el *estropipato*, la estrona se solubiliza en el sulfato y se estabiliza con piperazina. Debido sobre todo a las diferencias

en el metabolismo, las potencias de las diversas preparaciones orales difieren mucho; por ejemplo, el etinilestradiol es mucho más potente que los estrógenos conjugados.

La administración de estradiol mediante parches transdérmicos permite la liberación lenta y sostenida de la hormona, su distribución sistémica y concentraciones sanguíneas más constantes que la administración oral. El estradiol también está disponible en emulsión tópica o en gel. La vía transdérmica no produce la elevada concentración del fármaco en la circulación portal que se obtiene después de la administración oral, por lo que debe minimizar los efectos hepáticos de los estrógenos. Las preparaciones farmacéuticas disponibles para inyección intramuscular incluyen compuestos como el *valerato de estradiol* o el *cipionato de estradiol*, que pueden absorberse durante varias semanas después de una sola inyección intramuscular. Las preparaciones de estradiol y las cremas con estrógeno conjugado están disponibles para administración tópica vaginal. Puede usarse un anillo vaginal que libera lentamente estradiol por tres meses, y también existen óvulos para uso vaginal.

El estradiol, etinilestradiol y otros estrógenos mantienen un alto porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas. El estradiol y otros estrógenos naturales se unen sobre todo con SHBG; el etinilestradiol se une sobre todo con la albúmina, pero no con SHBG. Debido a su tamaño y naturaleza lipófila, los estrógenos libres se distribuyen de manera rápida y extensa. Los estrógenos experimentan biotransformación hepática rápida, con semivida plasmática medida en minutos. Los estrógenos también ingresan a la circulación enterohepática por 1) conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado; 2) secreción biliar de los conjugados hacia el intestino, y 3) hidrólisis en el intestino (sobre todo por enzimas bacterianas), seguida de reabsorción. El estradiol se convierte en estrona por acción de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; la estrona se convierte por 16α-hidroxilación y 17-ceto reducción hasta estriol, el principal metabolito urinario; en la orina aparecen muchos conjugados sulfato y glucurónido. El etinilestradiol se elimina mucho más despacio que el estradiol por el menor metabolismo hepático, con semivida de 13 a 27 h. El *mestranol*, un componente de algunos anticonceptivos orales combinados, es el 3-metil éter del etinilestradiol.

Muchos fármacos, agentes ambientales (p. ej., el humo del cigarrillo) y agentes nutracéuticos (p. ej., hierba de San Juan) actúan como inductores o inhibidores de las diversas enzimas que metabolizan los estrógenos, por lo que pueden modificar su eliminación. Es importante considerar el impacto de estos factores en la eficacia y efectos farmacológicos secundarios; hoy en día se usan menores dosis de estrógenos en el tratamiento hormonal menopáusico y en la anticoncepción. Varios alimentos y productos derivados de plantas, sobre todo de la soya, están disponibles como artículos de venta sin receta y a menudo se promocionan como remedios con beneficios similares a los obtenidos con compuestos que tienen actividad estrogénica establecida. Estos productos pueden contener flavonoides como la genisteína, que tiene actividad estrogénica en pruebas de laboratorio, aunque casi siempre mucho menores a las del estradiol; no se ha confirmado su eficacia en dosis relevantes en estudios clínicos.

RESPUESTAS ADVERSAS. Los anticonceptivos orales ahora contienen cantidades mucho menores de estrógenos y progestinas, y esto ha reducido mucho los riesgos derivados de su uso.

PREOCUPACIÓN SOBRE ACCIONES CARCINÓGENAS. Los estudios iniciales establecieron que el uso de estrógenos se acompaña del riesgo de desarrollar cáncer mamario, endometrial, cervical y vaginal. El uso de estrógenos durante el embarazo también eleva la incidencia de cáncer y alteraciones genitales no malignas en descendientes masculinos y femeninos. El uso de estrógeno sin la oposición en el tratamiento hormonal de mujeres posmenopáusicas aumenta cinco a 15 veces el riesgo de carcinoma endometrial. Este riesgo elevado puede prevenirse si se administra una progestina junto con el estrógeno, lo que ahora es la práctica estándar.

La relación entre el uso de estrógeno y estrógeno-progestina y el cáncer mamario es muy preocupante. Los resultados de dos extensos estudios clínicos con asignación al azar (el estudio *Women's Health Initiative* [WHI] y el *Million Women Study* [MWS]) sobre el uso de estrógeno/ progestina y estrógeno solo en mujeres posmenopáusicas estableció de manera clara que existe un aumento pequeño, pero significativo, en el riesgo de cáncer mamario, al parecer por la medroxiprogesterona. En el estudio WHI, una combinación de estrógeno-progestina aumentó el riesgo total de cáncer mamario en 25%; el aumento absoluto en los casos atribuibles de enfermedad fue de seis por cada 1 000 mujeres y se requerían tres o más años de tratamiento. En las mujeres sin útero que recibieron estrógeno solo, el riesgo relativo de cáncer mamario en realidad disminuyó. Por tanto, los datos sugieren que el componente progestágeno en el tratamiento de reposición combinado tiene una función sustancial en el aumento del riesgo de cáncer mamario. Un dato importante es que el riesgo excesivo de cáncer mamario relacionado con el uso posmenopáusico de hormonas parece disminuir cinco años después de suspender el tratamiento. Por tanto, a menudo se prescribe tratamiento de reemplazo hormonal por ≤ 5 años para mitigar los bochornos y es probable que tenga un efecto mínimo en el riesgo de cáncer mamario.

EFECTOS METABÓLICOS Y CARDIOVASCULARES. Aunque pueden elevar un poco los triglicéridos plasmáticos, los estrógenos casi siempre tienen efectos favorables en los perfiles de lipoproteína plasmática. Sin embargo, la adición de progestinas puede reducir las acciones favorables de los estrógenos. Los estrógenos elevan la concentración de colesterol en la bilis y producen un aumento relativo de dos a tres veces en la enfermedad vesicular. Muchos estudios e investigaciones clínicas sugieren que el tratamiento estrogénico en las mujeres posmenopáusicas reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, dos estudios clínicos recientes con asignación al azar no identificaron

tal protección. En las mujeres con cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) establecida, el estrógeno con progestina elevó el riesgo relativo de infarto miocárdico no letal o de muerte por CHD en el primer año de tratamiento, pero no hubo cambio general a los cinco años. En las mujeres *sin* CHD tratadas con estrógeno más progestina se observaron efectos protectores, pero sólo cuando el reemplazo hormonal se inició en los primeros 10 años siguientes a la menopausia. Sin embargo, está claro que los estrógenos orales aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica en mujeres sanas y en aquellas con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

EFECTOS EN LA COGNICIÓN. Varios estudios retrospectivos sugerían que los estrógenos tenían efectos benéficos en la cognición y retrasaban el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en estudios más recientes el tratamiento con estrógeno-progestina se vinculó con un aumento en la incidencia de demencia, y no se observó que el tratamiento hormonal produjera beneficios en la función cognitiva global.

OTROS EFECTOS ADVERSOS POTENCIALES. La náusea y el vómito son una reacción inicial al tratamiento con estrógeno en algunas mujeres, pero estos efectos desaparecen con el tiempo y pueden minimizarse si se toman los estrógenos con los alimentos o justo antes de dormir. Es posible que haya plenitud y sensibilidad mamaria, y edema, pero a veces pueden aminorarse si se reduce la dosis. Una preocupación más grave es que los estrógenos pueden causar migraña grave en algunas mujeres; también pueden reactivar o exacerbar la endometriosis.

USOS TERAPÉUTICOS. Los dos principales usos de estrógenos son el tratamiento hormonal menopáusico (MHT, *menopausal hormone therapy*) y como componentes de los anticonceptivos orales combinados. La dosis "efectiva" de estrógeno usado para MHT es menor que la de los anticonceptivos orales, cuando se considera la potencia. Las dosis de estrógenos usadas en ambas situaciones han descendido de manera sustancial, lo que reduce la incidencia de efectos farmacológicos secundarios.

TRATAMIENTO HORMONAL MENOPÁUSICO. Los beneficios establecidos del tratamiento estrogénico en las mujeres posmenopáusicas incluyen el alivio de los síntomas vasomotores y la prevención de fracturas óseas y atrofia urogenital.

Síntomas vasomotores. El declive de la función ovárica en la menopausia se acompaña de síntomas vasomotores en la mayoría de las mujeres. Los bochornos característicos pueden alternarse con sensaciones de frío, transpiración inapropiada y (con menor frecuencia) parestesias. El tratamiento con estrógeno es específico y es el más eficaz. El acetato de medroxiprogesterona (descrita en la sección sobre progestinas) puede aliviar los síntomas vasomotores en cierta medida; el agonista adrenérgico α_2 clonidina disminuye los síntomas vasomotores en algunas mujeres, quizá porque bloquea las señales del SNC que regulan el flujo sanguíneo a los vasos cutáneos. En muchas mujeres, los bochornos disminuyen con los años; la dosis y duración del estrógeno debe ser el mínimo necesario para producir alivio.

Osteoporosis. La osteoporosis es un trastorno esquelético derivado de la pérdida de masa ósea (capítulo 44). El resultado es el adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, así como mayor incidencia de fracturas. La osteoporosis es indicación para el tratamiento estrogénico. La mayoría de las fracturas en el periodo posmenopáusico ocurre en mujeres sin antecedente de osteoporosis y los estrógenos son los fármacos más eficaces para prevenir las fracturas en cualquier sitio en estas mujeres. La principal acción de estas hormonas es disminuir la resorción ósea; por consiguiente, son más efectivas para prevenir que para restaurar la pérdida ósea y son más efectivas si el tratamiento se inicia antes que haya pérdida ósea significativa. Para obtener el máximo beneficio, es necesario el uso continuo; la pérdida ósea se reanuda cuando se suspende el tratamiento. Una dieta apropiada con la ingesta suficiente de Ca^{2+} y vitamina D, y el ejercicio con soporte de peso intensifican los efectos del tratamiento estrogénico. También pueden considerarse los bisfosfonatos (capítulo 44).

Sequedad vaginal y atrofia urogenital. La pérdida de tejido del recubrimiento vaginal o vesical causa diversos síntomas en muchas mujeres posmenopáusicas, como sequedad y prurito vaginal, dispareunia, inflamación de los tejidos de la región genital, disuria, polaquiuria y a menudo, incontinencia urinaria súbita o inesperada. Para aliviar la atrofia vulvar y vaginal, puede considerarse la administración local en forma de crema, anillo u óvulos vaginales.

Enfermedad cardiovascular. La incidencia de enfermedad cardiovascular es baja en las mujeres premenopáusicas, pero se eleva con rapidez después de la menopausia; los estudios epidemiológicos muestran una relación entre el uso de estrógeno y la reducción de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos producen un perfil de lipoproteínas favorable, benefician la vasodilatación, inhiben la respuesta a la lesión vascular y reducen la ateroesclerosis. Sin embargo, los estrógenos también favorecen la coagulación y los fenómenos tromboembólicos. Los estudios prospectivos con asignación al azar mostraron de manera inesperada que la incidencia de cardiopatía y accidente vascular cerebral en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada tratadas con estrógenos conjugados y una progestina aumentaba al principio, aunque la tendencia se revertía con el tiempo. El uso combinado de estrógeno con progestina se relaciona con disminución en los infartos miocárdicos en mujeres más jóvenes.

REGÍMENES HORMONALES MENOPÁUSICOS. El uso de tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement therapy*), que incluye una progestina además del estrógeno, limita la hiperplasia

endometrial relacionada con este último. Cuando está indicado, el HRT posmenopáusico debe incluir un estrógeno y una progestina para las mujeres que conservan el útero. Para las mujeres que se sometieron a histerectomía, el carcinoma endometrial no es un factor, por lo que el estrógeno sólo evita los posibles efectos farmacológicos secundarios de las progestinas. El tratamiento hormonal menopáusico debe usar la dosis más baja y por el periodo más corto necesario para conseguir el objetivo terapéutico.

Los estrógenos conjugados y el *acetato de medroxiprogesterona* (MPA, *medroxyprogesterone acetate*) son los compuestos más utilizados en los regímenes hormonales menopáusicos, aunque se han usado estradiol, estrona y estriol como estrógenos, y también se emplean con frecuencia la *noretindrona*, *norgestimato*, *levonorgestrel*, *noretisterona* y *progesterona* (sobre todo en Europa). Existen varios regímenes "continuos" o "cíclicos"; estos últimos incluyen días sin fármacos. Un ejemplo de régimen cíclico es el siguiente: 1) administración de un estrógeno durante 25 días; 2) adición de MPA durante los últimos 12 a 14 días del tratamiento estrogénico, y 3) cinco o seis días sin tratamiento hormonal, durante los cuales se produce hemorragia de privación debido al deterioro y desprendimiento del endometrio. La administración continua de una combinación de estrógeno y progestina no produce el desprendimiento endometrial recurrente y regular, pero puede causar manchado o hemorragia intermitente, sobre todo en el primer año de uso. Otros regímenes incluyen una progestina de manera intermitente (p. ej., cada tercer mes), pero no se conoce con certeza la seguridad endometrial de largo plazo de estos esquemas. Dos formulaciones combinadas de uso frecuente son estrógenos conjugados más MPA administrados como dosis fija diaria y estrógenos conjugados administrados por 28 días más MPA administrada durante 14 de los 28 días. Otros productos combinados disponibles en Estados Unidos son etinilestradiol más acetato de noretindrona, estradiol más noretindrona, estradiol y norgestimato y estradiol y drospirenona. Las dosis y regímenes casi siempre se ajustan de manera empírica según el control de los síntomas, la aceptación de los patrones de hemorragia por parte de la paciente y otras reacciones adversas.

Otra consideración farmacológica es la vía de administración. La vía oral expone al hígado a mayores concentraciones de estrógeno que la administración transdérmica y puede aumentar la SHBG, otras globulinas de unión, el angiotensinógeno y quizá el contenido de colesterol en la bilis. Parece que el estrógeno transdérmico produce menos cambios beneficiosos en los perfiles de LDL y HDL (~ 50% de los obtenidos con la vía oral).

La tibolona se usa mucho en la Unión Europea para el tratamiento de los síntomas vasomotores y prevención de la osteoporosis, pero por ahora no está aprobada en Estados Unidos. El compuesto original carece de actividad, pero se metaboliza en tejidos selectivos hasta tres metabolitos con actividades predominantes estrogénica, progestágena y androgénica.

TRATAMIENTO CON ESTRÓGENO EN LA FALLA DEL DESARROLLO OVÁRICO. En varios trastornos (p. ej., síndrome de Turner), los ovarios no se desarrollan y no se alcanza la pubertad. El tratamiento con estrógeno en el momento apropiado replica los fenómenos de la pubertad; pueden usarse al mismo tiempo andrógenos (capítulo 41) y hormona del crecimiento (capítulo 38) para favorecer el desarrollo normal. Aunque los estrógenos y los andrógenos inducen el crecimiento óseo, también aceleran la fusión epifisaria y su empleo prematuro puede producir una talla final más corta.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO Y ANTIESTROGÉNICOS

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO: TAMOXIFENO, RALOXIFENO Y TOREMIFENO. Los moduladores selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) son compuestos con acciones hísticas específicas. El objetivo farmacológico de estos compuestos es obtener las acciones provechosas del estrógeno en ciertos tejidos (p. ej., hueso, cerebro e hígado), pero contrarrestar la actividad en tejidos como la mama y el endometrio. Los fármacos de esta clase aprobados por ahora en Estados Unidos son el citrato de tamoxifeno, clorhidrato de raloxifeno y toremifeno.

ANTIESTROGÉNICOS: CLOMIFENO Y FULVESTRANT. Estos compuestos se distinguen de los SERM en que son antagonistas puros en todos los tejidos estudiados. El clomifeno está aprobado para el tratamiento de la infertilidad en mujeres anovulatorias, y el fulvestrant se emplea en el tratamiento del cáncer mamario en mujeres con avance de la enfermedad después de usar tamoxifeno.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS. Todos estos fármacos se unen al saco de unión con ligando de ERα y ERβ, y bloquean la unión del estradiol por competencia. Sin embargo, la conformación de los ER unidos al ligando es diferente con los diversos ligandos, lo cual tiene dos importantes consecuencias mecánicas. Las distintas conformaciones ER-ligando atraen diferentes coactivadores y correpresores hacia el promotor de un gen determinado. Por tanto, las acciones hísticas específicas de los SERM pueden explicarse en parte por la conformación diferente del ER cuando es ocupado por ligandos distintos, junto con las diversas cantidades de coactivador y correpresor en distintos tipos celulares.

El **tamoxifeno** tiene actividad antiestrogénica, estrogénica o mixta, según la especie y el gen determinado que se mida. En pruebas clínicas o en estudios de laboratorio con células humanas, la actividad del fármaco depende del tejido y el criterio de valoración medido. Por ejemplo, el tamoxifeno inhibe la proliferación de las células de cáncer mamario humano cultivadas y reduce el tamaño y número tumoral en las mujeres, aunque estimula la proliferación de las células endometriales y produce engrosamiento del endometrio. El fármaco tiene un efecto antagonista de la resorción ósea y en humanos reduce el colesterol total, LDL y LPA, pero no aumenta la HDL ni los triglicéridos. El tratamiento con tamoxifeno aumenta el riesgo relativo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y carcinoma endometrial; también produce bochornos y otras reacciones adversas, incluidas cataratas y náusea. Debido a su actividad agonista en el hueso, no aumenta la incidencia de fracturas cuando se usa en estas circunstancias. Mientras que el 17α estradiol induce una conformación que atrae coactivadores para el receptor, tamoxifeno induce una conformación que permite la atracción del correpresor para ERα y ERβ. La actividad agonista del tamoxifeno que se observa en tejidos como el endometrio está mediada por el dominio de transactivación AF-1 de ERα; como ERβ no contiene un dominio funcional AF-1, el tamoxifeno no lo activa.

El **raloxifeno** es un agonista estrogénico en el hueso, donde tiene efecto contra la resorción. También actúa como agonista estrogénico para reducir el colesterol total y la LDL, pero no aumenta la HDL. El raloxifeno no induce proliferación ni engrosamiento del endometrio. Los estudios clínicos indican que el raloxifeno reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario positivo para ER, pero no del negativo a ER. Este fármaco no alivia los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia. Las reacciones adversas incluyen bochornos, calambres en las piernas y un aumento de tres veces en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

El **clomifeno** aumenta la secreción de gonadotropina y estimula la ovulación. El principal uso farmacológico de este compuesto es inducir la ovulación en mujeres con amenorrea, síndrome de ovarios poliquísticos o hemorragia disfuncional con ciclos anovulatorios, pero que tienen sistema hipotálamo-hipófiso-ovárico funcional y síntesis endógena adecuada de estrógeno.

El **fulvestrant** es un compuesto antiestrogénico. En estudios clínicos es eficaz en el tratamiento del cáncer mamario resistente a tamoxifeno. Este compuesto se une con ERα y ERβ con gran afinidad, comparable a la del estradiol, pero reprime la transactivación. También aumenta de manera drástica la degradación proteolítica intracelular de ERα al tiempo que parece proteger el ERβ de la degradación. Este efecto en la cantidad de proteína ERα podría explicar la eficacia del fulvestrant en el cáncer mamario resistente a tamoxifeno.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. El tamoxifeno se administra por vía oral y la concentración plasmática máxima se alcanza en 4 a 7 h. Tiene dos fases de eliminación, con semividas de 7 a 14 h y de cuatro a 11 días; por tanto, se requiere administración cada tres o cuatro semanas para alcanzar la concentración plasmática del equilibrio dinámico. En los humanos, el tamoxifeno se metaboliza mediante múltiples CYP hepáticas, algunas de las cuales también induce. En los humanos, el metabolito antiestrogénico más potente es el 4-hidroxitamoxifeno y se sintetiza en el hígado. La principal vía de eliminación implica *N*-desmetilación y desaminación. El fármaco ingresa a la circulación enterohepática y se excreta sobre todo en las heces como conjugado del metabolito desaminado.

El *raloxifeno* oral se absorbe con rapidez, su biodisponibilidad es ~ 2%. Tiene una semivida ~ 28 h y se elimina sobre todo por las heces después de la glucuronidación hepática. El *clomifeno* se absorbe bien después de la administración oral; este fármaco y sus metabolitos se eliminan por vía fecal, sobre todo. La semivida plasmática prolongada (cinco a siete días) se debe sobre todo a su unión con proteínas plasmáticas, circulación enterohepática y acumulación de tejido adiposo. El *fulvestrant* se administra cada mes por inyección intramuscular de liberación lenta. La concentración plasmática alcanza su nivel máximo en siete días y se mantiene por un mes. La vía principal (90%) de eliminación del fármaco en humanos es fecal.

USOS TERAPÉUTICOS

CÁNCER MAMARIO. El tamoxifeno es muy eficaz en la paliación del cáncer mamario avanzado en mujeres con tumores que expresan ER, y ahora está indicado como la terapéutica hormonal de elección para el cáncer mamario inicial y avanzado en mujeres de todas las edades. La tasa de respuesta es ~ 50% en mujeres con tumores positivos para ER. El tamoxifeno aumenta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general; el tratamiento durante cinco años es más eficaz que los regímenes más cortos de uno a dos años para reducir la recurrencia tumoral y la muerte. El tratamiento profiláctico debe limitarse a cinco años porque la efectividad disminuye después de ese periodo. La reacción adversa más frecuente es el bochorno. El tamoxifeno tiene actividad estrogénica en el útero, aumenta dos o tres veces el riesgo de cáncer endometrial y también produce un aumento comparable en el riesgo de enfermedad tromboembólica que representa un factor grave para las mujeres que reciben anticoagulantes y las que tienen antecedente de trombosis venosa profunda o accidente vascular cerebral. El toremifeno tiene acciones terapéuticas similares a las del tamoxifeno y el fulvestrant puede ser eficaz en las mujeres que se vuelven resistentes al tratamiento con tamoxifeno. Las reacciones adversas del fulvestrat incluyen bochornos, síntomas del tubo digestivo, cefalea, dolor en la espalda y faringitis.

OSTEOPOROSIS. El raloxifeno disminuye la tasa de pérdida ósea y puede incrementar la masa ósea en ciertos sitios. No parece elevar el riesgo de cáncer endometrial. Este fármaco tiene efectos benéficos en el metabolismo de las lipoproteínas, reduce el colesterol total y la LDL; la HDL no aumenta. Las reacciones adversas incluyen bochornos, trombosis venosa profunda y calambres en las piernas.

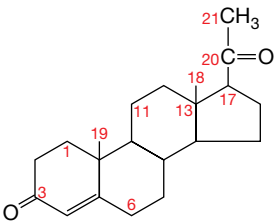
INFERTILIDAD. El clomifeno se usa sobre todo para el tratamiento de la infertilidad femenina por anovulación. Al aumentar la concentración de gonadotropinas, en particular la FSH, intensifica la activación folicular. Su costo es relativamente bajo, tiene actividad por vía oral y requiere menos vigilancia que otros protocolos terapéuticos. Las reacciones adversas incluyen hiperestimulación ovárica, aumento en la incidencia de partos múltiples, quistes ováricos, bochornos y visión borrosa. El uso prolongado (p. ej., ≥ 12 ciclos) eleva el riesgo de cáncer ovárico. El fármaco no debe administrarse a embarazadas porque hay reportes de efectos teratógenos en animales, pero no hay evidencia de esto cuando se usa para inducir la ovulación.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ESTRÓGENOS

La administración continua de agonistas de GnRH impide la síntesis ovárica de estrógenos, pero no su síntesis periférica a partir de los andrógenos suprarrenales (capítulo 38). El reconocimiento de que los estrógenos locales y también los circulantes puedan tener una función sustancial en el cáncer mamario estimuló el interés en el uso de inhibidores de la aromatasa para bloquear de manera selectiva la síntesis de estrógenos (capítulo 63). Se cuenta con esteroides (p. ej., **formestano** y **exemestano**) y con fármacos no esteroideos (p. ej., **anastrozol**, **letrozol** y **vorozol**). Los fármacos esteroideos, o de tipo I, son análogos del sustrato que actúan como inhibidores suicidas para producir desactivación irreversible de la aromatasa, mientras que los compuestos no esteroideos, o tipo II, interactúan de manera reversible con los grupos hem de las isoenzimas CYP. El exemestano, letrozol y anastrozol están aprobados en EUA para el tratamiento del cáncer mamario. Estos fármacos pueden usarse como tratamiento de primera línea para el cáncer mamario o como medicamentos de segunda línea después del tamoxifeno (capítulo 62). Son muy eficaces y en realidad son mejores que el tamoxifeno como adyuvantes para las mujeres posmenopáusicas sin aumentar el riesgo de cáncer uterino o tromboembolia venosa. Como reducen mucho las concentraciones circulantes y locales de estrógenos, causan bochornos. Carecen del efecto benéfico del tamoxifeno para mantener la densidad ósea.

PROGESTINAS

La progesterona es una secreción del ovario, en particular del cuerpo amarillo, durante la segunda mitad del ciclo menstrual (figura 40-3). La LH actúa mediante su receptor acoplado con proteína G y estimula la secreción de progesterona durante el ciclo normal.



PROGESTERONA

Después de la fecundación, el trofoblasto secreta hCG hacia la circulación materna, que luego estimula al receptor de LH para mantener el cuerpo amarillo y conservar la producción de progesterona. Durante el segundo o tercer mes de embarazo, la placenta en desarrollo comienza a secretar estrógeno y progesterona, junto con las glándulas suprarrenales del feto, por lo que el cuerpo amarillo ya no es esencial para continuar la gestación. La placenta continúa la secreción de estrógeno y progesterona en grandes cantidades hasta el momento del parto.

Las progestinas se usan mucho con estrógenos para MHT. El MPA de liberación lenta se emplea como anticonceptivo inyectable de acción prolongada. Los derivados de la 19-nortestosterona (*estranos*) se desarrollaron para usarlos como progestinas en anticonceptivos orales, pero también tienen actividades androgénicas, entre otras. Los gonanos son los compuestos "19.nor" que tienen poca actividad androgénica en relación con los estranos. Estas dos clases de derivados de la 19-nortestosterona son los componentes progestágenos de la mayoría de los anticonceptivos orales y algunos de los inyectables de efecto prolongado. El resto de los anticonceptivos orales contiene una clase de progestinas derivadas de la espironolactona (p. ej., drospirenona) que tienen propiedades antimineralocorticoides y antiandrógenas. Otras progestinas orales incluyen el gonano dienogest; derivados de la 19-nor-progestina (*p. ej., nomegestrol, nestorona* y *trimegestona*), que tienen mayor selectividad por el receptor para progesterona y menor actividad androgénica que los estranos; y el derivado de la espironolactona *drospirenona*, que se usa en combinación con los anticonceptivos orales. Como la espironolactona, la drospirenona también es un antagonista mineralocorticoide y del receptor androgénico.

ACCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

ACCIONES NEUROENDOCRINAS. La progesterona sintetizada en la fase luteínica del ciclo disminuye la frecuencia de los pulsos de GnRH. Este descenso en la frecuencia de pulsos de GnRH mediado por la progesterona es crítico para suprimir la liberación de gonadotropinas y reajustar el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas a la transición de la fase luteínica a la folicular de nuevo. Además, la supresión de GnRH es el principal mecanismo de acción de los anticonceptivos que contienen progestina.

Aparato reproductor. La progesterona disminuye la proliferación endometrial impulsada por el estrógeno y dirige al desarrollo del endometrio secretor (figura 40-3); el descenso súbito de la progesterona al final del ciclo es el principal determinante del inicio de la menstruación. Si la duración de la fase luteínica se prolonga de manera artificial, ya sea por sostenimiento de la función luteínica o por tratamiento con progesterona, pueden inducirse cambios deciduales en el estroma endometrial similares a los observados en el embarazo temprano. En circunstancias normales, el estrógeno antecede y acompaña a la progesterona en su acción en el endometrio y es esencial para el desarrollo del patrón menstrual normal. La progesterona también influye en las glándulas endocervicales y la secreción acuosa abundante de las estructuras estimuladas por el estrógeno cambia a un material viscoso escaso. Éstos y otros efectos de las progestinas disminuyen la penetración cervicouterina de los espermatozoides. La maduración del epitelio vaginal humano inducida por el estrógeno se modifica hacia la condición de embarazo por la acción de la progesterona. La progesterona es muy importante para el mantenimiento del embarazo; suprime la menstruación y la contractilidad uterina.

Glándula mamaria. El desarrollo de la glándula mamaria requiere estrógeno y progesterona. Durante el embarazo y en menor grado durante la fase luteínica del ciclo, la progesterona, en acción con el estrógeno, induce la proliferación de los ácinos de las glándulas mamarias. Hacia el final del embarazo, los ácinos se llenan con secreciones y la vasculatura de la glándula aumenta de manera notable. Sin embargo, sólo después que las concentraciones de estrógeno y progesterona disminuyen con el parto, se inicia la lactancia. Durante la fase luteínica del ciclo menstrual, la progesterona induce una ronda mitótica *única* en el epitelio mamario. Este efecto es transitorio; la exposición continua a la hormona va seguida poco después del freno en el crecimiento de las células epiteliales.

Sistema nervioso central. Durante un ciclo menstrual normal puede notarse un aumento en la temperatura corporal basal ~ 0.6°C (1°F) a mitad del ciclo que se relaciona con la ovulación. Este incremento se debe a la progesterona, pero se desconoce el mecanismo exacto de este efecto. La progesterona también aumenta la respuesta ventilatoria de los centros respiratorios al dióxido de carbono, lo que disminuye la PCO_2 arterial y alveolar en la fase luteínica del ciclo menstrual y durante el embarazo. La progesterona también puede tener acciones depresoras e hipnóticas en el SNC, lo que tal vez explique los reportes de somnolencia después de la administración de la hormona. Esta posible reacción adversa puede resolverse si se administran las preparaciones con progesterona a la hora de acostarse, lo que ayuda a algunas pacientes a dormir.

Efectos metabólicos. La progesterona aumenta por sí misma la concentración basal de insulina e incrementa esta hormona después de la ingestión de carbohidratos, pero en condiciones normales no altera la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, la administración prolongada de progestinas más potentes, como norgestrel, puede reducir la tolerancia a la glucosa. La progesterona estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y parece aumentar el depósito de grasa. Hay informes de que la progesterona y los análogos como el MPA aumentan la LDL y causan una reducción modesta o tienen efecto nulo en la concentración sérica de HDL. El MPA reduce el aumento favorable de HDL causado por los estrógenos conjugados durante el reemplazo hormonal posmenopáusico, pero no el descenso beneficioso que causa el estrógeno en la LDL. En contraste, la progesterona micronizada no produce cambios significativos en los efectos estrogénicos favorables en los perfiles de HDL o LDL; el derivado de espironolactona drospirenona en realidad puede tener efectos positivos en el sistema cardiovascular por sus actividades antiandrogénica y antimineralocorticoide. La progesterona también disminuye los efectos de la aldosterona en el túbulo renal y reduce la reabsorción de sodio que podría aumentar la secreción de mineralocorticoide en la corteza suprarrenal.

MECANISMO DE ACCIÓN CELULAR. Un solo gen codifica dos isoformas del receptor para progesterona, PR-A y PR-B. Los primeros 164 aminoácidos del extremo N de PR-B no existen en PR-A. Como los dominios para unión con ligando de las dos isoformas del receptor son idénticos, sus propiedades de unión con el ligando también son las mismas. Sin embargo, las diferencias estructurales fuera de la región de unión con el ligando contribuyen a las distintas interacciones con los coactivadores y los correpresores, y por tanto, a las actividades diferenciales de PR-A y PR-B. Las actividades biológicas de estos dos receptores son distintas y dependen del gen determinado. En la mayoría de las células, PR-B media las actividades estimulantes de la progesterona; PR-A inhibe esta acción de PR-B y también es inhibidor de la trascripción de otros receptores esteroideos. Parece que varios genes uterinos están regulados sólo por PR-A, como los de la calcitonina y la anfirregulina, así como el efecto antiproliferativo de la progesterona en el endometrio estimulado por estrógeno. En contraste, es posible que PR-B sea el mediador de los efectos de la progesterona en la glándula mamaria.

En ausencia de ligando, PR se encuentra sobre todo en el núcleo, en un estado monomérico inactivo unido con proteínas de choque térmico. Cuando los receptores se unen con progesterona, las proteínas de choque térmico se disocian,

los receptores se fosforilan y forman homodímeros y heterodímeros que se unen con los elementos de respuesta a la progesterona (PRE, *progesterone response elements*) situados en los genes determinados. La activación de la trascripción por PR ocurre sobre todo mediante la atracción de coactivadores. El complejo receptor-coactivador favorece interacciones adicionales que median procesos como la actividad de la histona acetilasa. La acetilación de la histona produce remodelación de la cromatina que aumenta la accesibilidad de las proteínas de trascripción general, incluidas Po1II, al promotor en cuestión. Los antagonistas de la progesterona también facilitan la dimerización del receptor y la unión con DNA, pero como con los ER, la conformación del PR unido con un antagonista es diferente a la del PR unido con el agonista. Esta conformación distinta favorece la interacción de PR con los correpresores que atraen las histona desacetilasas, lo que reduce la accesibilidad de un promotor determinado al aparato de transcripción. En términos mecanicistas generales, el PR funciona de manera semejante al ER (figura 40-4).

Ciertos efectos de la progesterona, como el aumento de la movilización del Ca^{2+} en los espermatozoides, puede detectarse en sólo tres minutos, por lo que se considera independiente de la transcripción. De igual manera, la progesterona puede inducir la maduración del oocito (reanudación meiótica) de manera independiente de la transcripción.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La semivida de la progesterona es ~ 5 min y el principal metabolismo de esta hormona ocurre en el hígado hasta metabolitos hidroxilados y sus conjugados sulfato y glucurónido, que se eliminan en la orina. Un metabolito importante específico de la progesterona es el pregnano-3α, 20 α-diol; su medición en orina y plasma se usa como índice de la secreción endógena de progesterona. Las progestinas sintéticas tienen semividas mucho más prolongadas (p. ej., ~ 7 h para noretindrona, 16 h para norgestrel, 12 h para gestodeno y 24 h para MPA). El metabolismo principal de las progestinas sintéticas es hepático y la eliminación generalmente es por vía urinaria, en forma de conjugados y varios metabolitos polares.

Aunque la progesterona experimenta metabolismo rápido de primer paso, existen preparaciones con dosis altas de progesterona micronizada (p. ej., 100 a 200 mg) para uso oral. La biodisponibilidad absoluta de estas preparaciones es baja, pero se pueden obtener concentraciones plasmáticas eficaces. La progesterona también está disponible en solución oleosa para inyección, como gel vaginal, como dispositivo intrauterino de liberación lenta, como anticonceptivo y como óvulo vaginal para tecnología reproductiva asistida. Existen ésteres como MPA para administración intramuscular; el MPA y el acetato de megestrol pueden usarse por vía oral. Los esteroides 19-nor tienen actividad oral adecuada porque el sustituyente etinilo en el C17 reduce mucho su metabolismo hepático. En muchos países existen implantes y preparaciones de liberación retardada de progestinas sintéticas para liberación durante periodos muy prolongados.

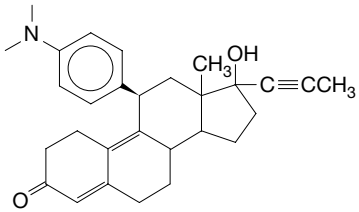
USOS TERAPÉUTICOS. Las progestinas se usan sobre todo como anticonceptivos, ya sean solas o con un estrógeno, y en combinación con estrógeno para el tratamiento hormonal de las mujeres posmenopáusicas. Las progestinas también tienen aplicación diagnóstica en la amenorrea secundaria. Las combinaciones de estrógenos y progestinas se emplean para probar la capacidad de respuesta endometrial en pacientes con amenorrea. Las progestinas son muy eficaces para disminuir la incidencia de hiperplasia y carcinoma endometrial causados por los estrógenos sin oposición. La aplicación intrauterina local mediante un dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) liberador de hormona con levonorgestrel puede usarse para disminuir la hiperplasia endometrial inducida por el estrógeno, al tiempo que se reducen los efectos farmacológicos secundarios de las progestinas sistémicas. Por último, el levonorgestrel se usa como la llamada anticoncepción de emergencia después del coito sin protección. El fármaco se administra por vía oral en las 72 h después del coito como dosis única de 1.5 mg o como dos dosis de 0.75 mg a intervalo de 12 h. El mecanismo de acción incluye varios factores, como la prevención de la ovulación, fecundación e implantación.

ANTIPROGESTINAS Y MODULADORES DEL RECEPTOR PARA PROGESTERONA

La antiprogestina RU 38486 (a menudo llamada RU-486) o *mifepristona* está disponible para terminar un embarazo. El acetato de *ulipristal*, un agonista parcial del receptor para progesterona, se usa como anticonceptivo de emergencia.

MIFEPRISTONA

La *mifepristona* es un derivado de la 19-norprogestina noretindrona que contiene un sustituyente dimetilaminofenol en la posición 11β. Es un competidor efectivo con la progesterona y glucocorticoides para unirse con sus receptores respectivos. La mifepristona se considera un modulador del receptor para progesterona (PRM, *progesterone-receptor modulator*) por su actividad dependiente del contexto. La *onapristona* (o ZK 98299) es un antagonista puro de la progesterona, con estructura similar a la mifepristona, pero con un sustituyente metilo en la orientación 13α, en lugar de 13β.



MIFEPRISTONA

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. La mifepristona actúa sobre todo como antagonista de ambos receptores para progesterona, aunque puede tener cierta actividad agonista en ciertos contextos. Cuando se administra en las etapas iniciales del embarazo, la mifepristona causa rotura de la decidua (caduca) por el bloqueo de los receptores para progesterona. Esto causa desprendimiento del blastocisto, lo que reduce la síntesis de hCG. A su vez, esto produce un descenso en la secreción de progesterona en el cuerpo amarillo, lo que acentúa aún más el deterioro de la caduca. El decremento en la progesterona endógena aunado al bloqueo de los receptores para progesterona en el útero aumenta las concentraciones uterinas de prostaglandina y sensibiliza al endometrio a sus efectos contráctiles. La mifepristona también causa reblandecimiento cervicouterino, lo que facilita la expulsión del blastocisto desprendido. Este fármaco puede retrasar o impedir la ovulación, según el momento y la forma de administración. Si se administra durante uno o varios días en la parte media o tardía de la fase luteínica, la mifepristona afecta el desarrollo del endometrio secretor y produce la menstruación. La mifepristona también se une con receptores para glucocorticoides y andrógenos, y tiene acciones antagonistas de los glucocorticoides y los andrógenos. Por tanto, la mifepristona bloquea la inhibición por retroalimentación mediante el cortisol sobre la secreción hipofisaria de ACTH, lo que eleva la concentración plasmática de corticotropina y esteroides suprarrenales.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La mifepristona tiene actividad cuando se administra por vía oral, con buena biodisponibilidad. La concentración plasmática máxima se alcanza en varias horas. En el plasma, la mifepristona se une con la glucoproteína α_1 ácida, lo que contribuye a su semivida prolongada (20 a 40 h). Los metabolitos principales son productos monodesmetilados y didesmetilados (aunque tienen actividad farmacológica) formados mediante CYP3A4. El fármaco se somete a metabolismo hepático e ingresa a la circulación enterohepática; los productos metabólicos se encuentran sobre todo en las heces.

USOS TERAPÉUTICOS. La mifepristona combinada con misoprostol u otras prostaglandinas, está disponible para la terminación del embarazo en etapas iniciales. Cuando la mifepristona se usa para inducir un aborto médico, se administra una prostaglandina 48 h después de la antiprogestina para intensificar aún más las contracciones miometriales y asegurar la expulsión del blastocisto desprendido. Se han usado *sulprostona* intramuscular, *gemeprost* intravaginal y el misoprostol oral. La reacción adversa más grave es la hemorragia vaginal, que por lo general dura ocho a 17 días, pero sólo raras veces (0.1% de las pacientes) es lo bastante grave para ameritar transfusión sanguínea. Porcentajes altos de mujeres también experimentan dolor abdominal y cólicos uterinos, náusea, vómito y diarrea a causa de la prostaglandina. Las mujeres que reciben tratamiento glucocorticoide crónico no deben recibir mifepristona por su actividad antiglucocorticoide. En realidad, debido a su gran afinidad por el receptor glucocorticoide, las dosis altas de mifepristona pueden causar insuficiencia suprarrenal.

ULIPRISTAL

El *ulipristal*, un derivado de la 19-norprogesterona, funciona como modulador selectivo del receptor para progesterona (SPRM), que actúa como agonista parcial en los receptores para progesterona. A diferencia de la mifepristona, el ulipristal parece ser un antagonista glucocorticoide relativamente débil.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. En dosis altas, el ulipristal tiene efectos antiproliferativos en el útero, pero sus efectos más relevantes hasta ahora se deben a su capacidad para inhibir la ovulación. Es probable que las acciones antiovulatorias del ulipristal ocurran por la regulación de la progesterona en muchos sitios, incluidos el bloqueo de la liberación de LH en el hipotálamo y la hipófisis, y la inhibición de la rotura folicular en el ovario inducida por LH. Una dosis de 30 mg de ulipristal inhibe la ovulación cuando se toma hasta cinco días después del coito. Este fármaco puede bloquear la rotura ovárica, incluso después del pico de LH. También impide la implantación del huevo fecundado en el endometrio, aunque no está claro si esto contribuye a sus efectos como anticonceptivo de emergencia.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. El acetato de ulipristal se autorizó en fecha reciente en la Unión Europea y en Estados Unidos como anticonceptivo de emergencia. Los estudios que comparan ulipristal con levonorgestrel (anticonceptivo de emergencia sólo con progesterona o POEC, *progesterone-only emergency contraception*) demuestran que ulipristal es al menos tan efectivo cuando se toma hasta 72 h después del coito sin protección. Además, el ulipristal conserva su efectividad hasta 120 h (cinco días) después del coito, lo que lo hace un anticonceptivo de emergencia más versátil que el levonorgestrel, el cual no funciona bien más de 72 h después del coito sin protección. Los efectos farmacológicos secundarios más graves en estudios clínicos han sido la cefalea y el dolor abdominal.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

El increíble crecimiento de la población humana sobresale como uno de los eventos fundamentales de los últimos dos siglos. La máxima del Antiguo Testamento "Creced y multiplicaos" (Génesis 9:1) ha sido obedecida a la letra por lectores y no lectores de la Biblia por igual. En 1798, Malthus generó una gran controversia al oponerse a la idea prevaleciente del progreso ilimitado de la humanidad al presentar dos postulados y una conclusión. Malthus postuló que "el alimento es necesario para la existencia del hombre" y que la atracción sexual entre las mujeres y los varones es necesaria y probablemente persistente, ya que "hasta ahora no se ha progresado hacia la extinción de la pasión entre los sexos", salvo "excepciones individuales". Malthus concluyó que "el poder de las poblaciones es infinitamente mayor que el poder del planeta para generar subsistencia para el hombre", lo que genera una "desigualdad natural" que algún día amenazará con ser "insalvable en el camino a la perfectibilidad de la sociedad".

Malthus tenía razón: la pasión entre los sexos persiste y el poder de las poblaciones es enorme, tanto que su tamaño ha aumentado al punto de presionar la capacidad de la Tierra para suministrar alimento, energía, materias primas y para absorber los detritos de su carga humana. La pesca marina se está agotando, los bosques y acuíferos desaparecen y la atmósfera acumula cada vez más gases con efecto invernadero por la combustión de combustibles fósiles que cubren las necesidades de energía de 7 000 millones de personas, comparados con los 1 000 millones que existían en la época de Malthus. Quizá parte de la responsabilidad pueda adjudicarse a la ciencia médica: los avances en la salud pública y la medicina han dado lugar a un declive significativo en la mortalidad y a un aumento en la esperanza de vida. Sin embargo, la ciencia médica también ha comenzado a asumir una parte de la responsabilidad de la sobrepoblación y sus reacciones adversas. Con este objetivo, se han desarrollado fármacos en forma de hormonas y sus análogos para controlar la fertilidad humana.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS. Los fármacos usados con más frecuencia en Estados Unidos son los anticonceptivos orales combinados que contienen un estrógeno y una progestina. Su eficacia teórica es de 99.9%. Existen muchas formulaciones de anticonceptivos orales combinados. Por lo general, las pastillas monofásicas, bifásicas o trifásicas se suministran en empaques para 21 días. (Todas las preparaciones se encuentran en empaques para 28 días; las pastillas para los últimos siete días sólo contienen ingredientes inertes.) En el caso de los fármacos monofásicos, cada pastilla tiene cantidades fijas de estrógeno y progestina, que se toma a diario durante 21 días, seguidos de un periodo de siete días "sin pastillas". Las preparaciones bifásicas y trifásicas incluyen dos o tres pastillas diferentes que contienen cantidades variadas de los ingredientes activos y que deben tomarse en momentos diferentes del ciclo de 21 días. Esto reduce la cantidad total de esteroides administrada y se aproxima más a los índices entre estrógeno y progestina que se generan durante el ciclo menstrual. Con estas preparaciones, la hemorragia menstrual predecible casi siempre aparece durante el periodo de siete días "sin pastilla" de cada mes. Sin embargo, ahora existen varios anticonceptivos orales en los que la abstinencia de progestina sólo se produce cada tres meses.

El contenido de estrógeno de las preparaciones actuales varía de 20 a 50 μg; la mayoría contiene 30 a 35 μg. Las preparaciones que contienen ≤ 35 μg de un estrógeno casi siempre se denominan de "dosis baja" o pastillas "modernas". La dosis de progestina es más variable por las diferencias en la potencia de los compuestos usados. Hay una preparación transdérmica de norelgestromina y etinilestradiol que se comercializa para aplicación semanal en la nalga, abdomen, parte superior del brazo o tronco durante tres semanas consecutivas, seguidas de una semana sin el parche por cada ciclo de 28 días. Se usa un ciclo similar de tres semanas con y una semana sin fármaco para el anillo intravaginal que contiene etinilestradiol y etonogestrel.

ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTINA SOLA. Existen varios compuestos con eficacia teórica de 99%. Las preparaciones específicas incluyen la "minipíldora"; dosis bajas de progestinas (p. ej., 350 μg de noretindrona) que se toman a diario sin interrupción; implantes subdérmicos con 216 mg de norgestrel para acción anticonceptiva prolongada (hasta cinco años) o 68 mg de etonogestrel con efecto anticonceptivo durante tres años, y suspensiones cristalinas de acetato de medroxiprogesterona para inyección intramuscular con 104 o 150 mg; cada una produce anticoncepción efectiva durante tres meses. Existe un IUD que libera cantidades bajas de progesterona local y se inserta cada año. Se considera que su efectividad es de 97 a 98% y es probable que su acción anticonceptiva se deba a efectos locales en el endometrio. También hay un IUD que libera levonorgestrel hasta por cinco años.

MECANISMO DE ACCIÓN

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS La combinación de anticonceptivos orales actúa al impedir la ovulación. Las mediciones directas de las hormonas plasmáticas indican que las concentraciones de LH y FSH se suprimen, el pico de LH a mitad del ciclo está ausente, las cifras de esteroides endógenos se reducen y no se produce la ovulación. Las acciones hipotalámicas de los esteroides tienen una función importante en el mecanismo de acción del anticonceptivo oral. La progesterona disminuye la frecuencia de los pulsos de GnRH. Como la frecuencia apropiada de

los pulsos de LH es esencial para la ovulación, es probable que este efecto de la progesterona tenga una función sustancial en la actividad anticonceptiva de estos medicamentos.

Es posible que múltiples efectos hipofisarios de los componentes del estrógeno y la progestina contribuyan a la acción anticonceptiva. Parece probable que los anticonceptivos orales disminuyan la capacidad de respuesta hipofisaria a la GnRH. Los estrógenos también suprimen la liberación de FSH de la hipófisis durante la fase folicular del ciclo menstrual y posiblemente este efecto contribuya a la falta de desarrollo folicular en las usuarias de anticonceptivos orales. El componente progestina también inhibe el pico de LH inducido por estrógeno a la mitad del ciclo. Otros efectos pueden contribuir en menor medida a la extraordinaria eficacia de los anticonceptivos orales. El tránsito de los espermatozoides, el óvulo y el huevo fecundado son importantes para establecer el embarazo, y es probable que los esteroides influyan en el transporte en la trompa de Falopio. En el cuello uterino también es probable que los efectos de la progestina produzcan un moco viscoso que reduce la penetración espermática y en el endometrio induzcan un estado no receptivo a la implantación.

ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTINA SOLA. Las pastillas que sólo tienen progestina y los implantes de levonorgestrel son muy eficaces, pero sólo bloquean la ovulación en 60 a 80% de los ciclos. Se cree que su efectividad se debe sobre todo al espesamiento del moco cervicouterino, lo que disminuye la penetración espermática, y a las alteraciones endometriales que afectan la implantación; estos efectos locales explican la eficacia de los IUD que liberan progestinas. Se cree que las inyecciones de liberación retardada de MPA ejercen efectos semejantes, pero también producen concentraciones plasmáticas del fármaco lo bastante altas para impedir la ovulación, quizá porque disminuyen la frecuencia de los pulsos de GnRH.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS SECUNDARIOS

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS. Los efectos farmacológicos secundarios de los primeros anticonceptivos hormonales se clasificaban en varias categorías principales: reacciones cardiovasculares adversas; cánceres mamario, hepatocelular y cervicouterino, y varios efectos endocrinos y metabólicos. El consenso actual es que las preparaciones con dosis bajas conllevan riesgos mínimos para la salud en mujeres sin factores de riesgo predisponentes.

Efectos cardiovasculares. Para las mujeres no fumadoras sin otros factores de riesgo como hipertensión o diabetes, no hay un aumento significativo en el riesgo de infarto del miocardio o accidente vascular cerebral. Existe un aumento de 28% en el riesgo relativo de tromboembolia venosa, pero el aumento absoluto calculado es muy pequeño porque la incidencia de estos fenómenos en mujeres sin otros factores predisponentes es bajo (p. ej., casi la mitad de la relacionada con el riesgo de tromboembolia venosa en el embarazo). El riesgo aumenta de manera significativa en las mujeres que fuman o tienen otros factores que las predisponen a la trombosis o la tromboembolia. Los estudios posteriores a la comercialización indican que las mujeres que usan anticonceptivos transdérmicos tienen una exposición a estrógeno mayor de la esperada y tienen mayor riesgo de tromboembolia venosa.

Los primeros anticonceptivos orales combinados causaban hipertensión en 4 a 5% de las mujeres normotensas y elevaban la presión en 10 a 15% de aquellas con hipertensión preexistente. Esta incidencia es mucho menor con las nuevas preparaciones de dosis bajas y la mayoría de los cambios reportados en la presión sanguínea no es significativa. El riesgo cardiovascular relacionado con el uso de anticonceptivo oral no parece persistir después de suspender su uso. Los estrógenos aumentan la concentración sérica de HDL y disminuyen la de LDL; las progestinas tienden a tener el efecto contrario. Estudios recientes de varias preparaciones con dosis bajas no encontraron cambios significativos en el colesterol sérico total ni en los perfiles de lipoproteínas, aunque hay reportes de ligeros aumentos en los triglicéridos.

Cáncer. Debido a los efectos promotores del crecimiento de los estrógenos, desde hace tiempo existe preocupación de que los anticonceptivos orales aumenten la incidencia de cánceres endometrial, cervical, ovárico, mamario y otros. *No* existe una relación difundida entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer. La evidencia epidemiológica sugiere que el uso de anticonceptivos orales combinados puede elevar el riesgo de cáncer cervicouterino casi dos veces, pero sólo con el uso prolongado (> 5 años) en mujeres con infección persistente por virus del papiloma humano. Existen reportes de aumento en la incidencia de adenoma hepático y carcinoma hepatocelular. Las estimaciones actuales indican que existe un riesgo casi dos veces mayor de cáncer hepático después de cuatro a ocho años de uso; éstos son cánceres raros y los aumentos absolutos son pequeños.

Los efectos de los anticonceptivos orales en el cáncer mamario son preocupantes. El riesgo de cáncer mamario en mujeres en edad reproductiva es muy bajo y las usuarias actuales de anticonceptivos orales de este grupo sólo tienen un aumento muy pequeño en el riesgo relativo de 1.1 a 1.2, según otras variables. Este pequeño incremento no cambia de manera sustancial con la duración del uso, la dosis, el tipo de componente, edad de primer uso o paridad. Un dato importante es que 10 años después de suspender los anticonceptivos orales, no existe diferencia en la incidencia de cáncer mamario entre las usuarias previas y las que nunca tomaron estos fármacos. Los anticonceptivos orales combinados reducen la incidencia de cáncer endometrial en 50%, un efecto que dura 15 años después de suspender su uso. Se cree que esto se debe a la inclusión de una progestina durante todo el ciclo de administración de 21 días. Estos compuestos también reducen la incidencia de cáncer ovárico. Cada vez hay más datos de que el uso de anticonceptivos orales reduce el riesgo de cáncer colorrectal.

Efectos metabólicos y endocrinos. Los efectos de los esteroides sexuales en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina son complejos y pueden diferir entre los compuestos de la misma clase. Los estudios iniciales con anticonceptivos orales de dosis altas casi siempre reportaban alteración de la tolerancia a la glucosa; estos efectos han disminuido conforme han descendido las dosis de los esteroides; los anticonceptivos combinados actuales de dosis bajas incluso pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. De igual manera, las dosis altas de progestinas en los primeros anticonceptivos orales elevaban la concentración de LDL y reducían la de HDL, pero las preparaciones modernas con dosis bajas no tienen efectos desfavorables en el perfil de lípidos. También han surgido reportes periódicos de que los anticonceptivos orales aumentan la incidencia de enfermedad vesicular, pero tal efecto parece débil y relacionado con el uso muy prolongado.

El componente estrogénico de los anticonceptivos orales puede aumentar la síntesis hepática de varias proteínas séricas, incluidas las que se unen con las hormonas tiroideas, glucocorticoides y esteroides sexuales. Aunque los mecanismos de retroalimentación fisiológica casi siempre ajustan la síntesis hormonal para mantener las concentraciones de hormonas "libres" normales, estos cambios pueden influir en la interpretación de las pruebas de función endocrina que miden las cifras *totales* de las hormonas plasmáticas, y podrían ameritar un ajuste en la dosis de las pacientes que reciben reemplazo hormonal tiroideo. El etinilestradiol presente en los anticonceptivos orales parece causar un aumento dependiente de la dosis en varios factores séricos que estimulan la coagulación. Sin embargo, en mujeres sanas que no fuman, también se incrementa la actividad fibrinolítica que ejerce un efecto contrario, por lo que el efecto en el balance hemostático es mínimo. Este efecto compensatorio está disminuido en las fumadoras.

Efectos diversos. Algunas personas experimentan náusea, edema y cefalea leve; en un pequeño porcentaje de pacientes, se desencadenan cefaleas migrañosas. Puede haber hemorragia intercurrente durante el ciclo de 21 días cuando se toman las pastillas activas. Es factible que la hemorragia de privación no aparezca en una pequeña fracción de las mujeres durante el periodo de siete días sin hormonas, lo que causa confusión sobre la posibilidad de embarazo. La actividad androgénica de las 19-nor progestinas puede causar acné e hirsutismo.

ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTINA SOLA. Los episodios de manchado irregular e impredecible y la hemorragia intercurrente son las reacciones adversas más frecuentes y las principales razones por las que las mujeres suspenden el uso de los anticonceptivos que sólo tienen una progestina. Con el tiempo, la incidencia de estas hemorragias disminuye. No hay evidencia sugestiva de que las preparaciones de "minipíldora" que sólo tienen progestina aumenten los fenómenos tromboembólicos. El acné puede ser un problema por la actividad androgénica de las preparaciones que contienen noretindrona. Estas preparaciones pueden ser atractivas para las madres lactantes, ya que no disminuyen la producción de leche.

La cefalea es una reacción adversa frecuente del MPA de liberación retardada. También existen reportes de cambios en el estado de ánimo y aumento de peso. Muchos estudios encontraron descensos en la concentración de HDL y aumento en la de LDL, y existen algunos informes de disminución en la densidad ósea. Estos efectos pueden ser consecuencia de la disminución de los estrógenos endógenos, ya que el MPA de liberación retardada reduce las gonadotropinas. Debido al tiempo necesario para eliminar por completo el fármaco, el efecto anticonceptivo de este fármaco puede persistir seis a 12 meses después de la última inyección. Los implantes de noretindrona pueden causar infección, irritación local, dolor en el sitio de inserción y raras veces expulsión de los óvulos. Hay informes de cefalea, aumento de peso y cambios en el estado de ánimo. Algunas pacientes desarrollan acné. La ovulación ocurre muy pronto después del retiro del implante, llega al 50% en tres meses y casi al 90% en un año.

CONTRAINDICACIONES. En general, los anticonceptivos orales modernos se consideran seguros en la mayoría de las mujeres sanas; sin embargo *estos compuestos pueden contribuir a la incidencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular, tromboembólica u oncológica, sobre todo si existen otros factores de riesgo.* Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales combinados incluyen: presencia o antecedente de enfermedad tromboembólica, enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio, coronariopatía o hiperlipidemia congénita; diagnóstico o sospecha de carcinoma mamario, carcinoma del aparato reproductor; hemorragia vaginal anormal sin diagnóstico; certeza o sospecha de embarazo, y antecedente o presencia de tumores o disfunción hepáticos. *El riesgo de efectos farmacológicos secundarios cardiovasculares graves es muy marcado en mujeres fumadoras > 35 años de edad* (p. ej., > 15 cigarrillos al día); en estas pacientes están contraindicados incluso los anticonceptivos de dosis baja.

Otras contraindicaciones relativas incluyen cefaleas migrañosas, hipertensión, diabetes mellitus, ictericia obstructiva del embarazo o con uso previo de anticonceptivos orales y enfermedad vesicular. Si se planea una intervención quirúrgica programada, se recomienda suspender los anticonceptivos orales varias semanas a un mes antes para minimizar la probabilidad de tromboembolia después del procedimiento. Estos fármacos deben usarse con cuidado en mujeres con antecedente de diabetes gestacional o fibromas uterinos; en tales casos casi siempre deben usarse formas de dosis baja. Los anticonceptivos que sólo tienen progestina están contraindicados en caso de hemorragia vaginal sin diagnóstico; enfermedad hepática benigna o maligna, y cáncer mamario conocido o sospechado. Los óvulos de MPA de liberación retardada y levonorgestrel están contraindicados en mujeres con antecedente o predisposición a la tromboflebitis o trastornos tromboembólicos.

ELECCIÓN DE LAS PREPARACIONES ANTICONCEPTIVAS

Por lo general, el tratamiento debe comenzar con preparaciones que contengan la dosis mínima de esteroides que produzcan una cobertura anticonceptiva efectiva. Esto suele lograrse con una pastilla que tenga 30 a 35 μg de estrógeno, pero las formulaciones con 20 μg pueden ser adecuadas para mujeres más delgadas o > 40 años de edad con síntomas perimenopáusicos; a veces se requiere una preparación con 50 μg de estrógeno para las mujeres con más peso corporal. Para mujeres en las que los estrógenos están contraindicados o son indeseables, los anticonceptivos que sólo tienen progestina pueden ser una opción. La minipíldora de progestina sola puede ser más efectiva en varios tipos de estas mujeres (p. ej., madres lactantes y mujeres > 40 años, en las que la fertilidad es menor). La elección de una preparación también depende de la 19-nor progestina que incluya porque este componente puede tener grados variables de actividades androgénicas y de otro tipo. La actividad androgénica de este componente contribuye a reacciones adversas como aumento de peso, acné por incremento en la secreción de las glándulas sebáceas y perfiles desfavorables de lipoproteínas. Estas reacciones adversas se reducen mucho con los nuevos anticonceptivos de dosis baja que contienen progestinas con poca o ninguna actividad androgénica.

BENEFICIOS NO ANTICONCEPTIVOS PARA LA SALUD

Los anticonceptivos orales combinados aportan beneficios sustanciales a la salud sin relación con la prevención de un embarazo. Los anticonceptivos orales reducen mucho la incidencia de cáncer ovárico y endometrial en los primeros seis meses de uso. Las inyecciones de MPA de liberación lenta reducen de manera sustancial la incidencia de cáncer uterino. Estos compuestos también disminuyen la incidencia de quistes ováricos y enfermedad mamaria fibroquística benigna. Los anticonceptivos orales aportan beneficios sustanciales relacionados con la menstruación en muchas mujeres, que incluyen mejor regularidad menstrual, menor pérdida sanguínea menstrual, menor anemia ferropénica y frecuencia más baja de dismenorrea. También reducen la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria y embarazos ectópicos; es posible que aminore la endometriosis.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 41

Andrógenos

TESTOSTERONA Y OTROS ANDRÓGENOS

En los varones, la *testosterona* es el principal andrógeno secretado. Las *células de Leydig* sintetizan la mayor parte de dicha hormona por las vías que se incluyen en la figura 41-1. En las mujeres, la testosterona también constituye un andrógeno principal y es sintetizado en el cuerpo amarillo y en la corteza suprarrenal por vías similares. La *androstenediona* y la *dehidroepiandrosterona*, precursores de la testosterona, son andrógenos débiles que los tejidos periféricos transforman en testosterona.

SECRECIÓN Y TRANSPORTE DE LA TESTOSTERONA. La secreción de testosterona es mayor en varones que en mujeres prácticamente en todas las etapas de la vida, diferencia que explica muchas de las demás que se observan entre uno y otro género. En el primer trimestre en el útero, los testículos del feto comienzan a secretar testosterona, factor principal en la diferenciación sexual masculina, probablemente estimulada por la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), proveniente de la placenta. Al comenzar el segundo trimestre de la gestación, la concentración sérica de testosterona se acerca a la observada en la fase media de la pubertad, aproximadamente 250 ng/100 ml (figura 41-2). Al final del segundo trimestre disminuye la producción de la hormona, pero en el recién nacido la cifra de nuevo es cercana a 250 ng/100 ml posiblemente por la estimulación de las células fetales de Leydig por parte de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), proveniente de la hipófisis del feto. La cifra de testosterona disminuye de nuevo en los primeros días después del nacimiento, pero aumenta y alcanza el máximo una vez más cerca de los 250 ng/100 ml entre el segundo y tercer mes después del nacimiento, para disminuir a 50 ng/100 ml, a los seis meses, y permanece sin cambios hasta la pubertad. En esta última etapa, que va de los 12 a 17 años, en promedio, la concentración de testosterona sérica en los varones aumenta al grado que para los comienzos de la vida adulta tal variable es de 500 ng/100 ml a 700 ng/100 ml en varones, en comparación con 30 ng/100 ml a 50 ng/100 ml en mujeres. La magnitud de la concentración de testosterona en los varones es el factor que origina los cambios puberales que diferencian todavía más a los varones de las mujeres. Conforme el varón tiene mayor edad sus concentraciones séricas de testosterona disminuyen poco a poco, y ello pudiera contribuir a otros efectos del envejecimiento en él.

La LH, secretada por las células gonadotrópicas de hipófisis (capítulo 38), es el principal estímulo para la secreción de testosterona en los varones, posiblemente potenciada por la hormona foliculoestimulante (FCH, *follicle-stimulating hormone*), secretada también por las células gonadotrópicas. La secreción de LH por dichas células es regulada en sentido positivo por la *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH, *gonadotropin-releasing-hormone*). La testosterona inhibe directamente la secreción de LH por el asa de retroalimentación negativa. LH es secretada en pulsos que se suceden cada dos horas aproximadamente y cuya magnitud es mayor por la mañana. El carácter pulsátil al parecer es consecuencia de la secreción de GnRH en pulsos desde el hipotálamo. Asimismo, la secreción de testosterona es pulsátil y diurna, y la máxima concentración plasmática se produce cerca de las 8 a.m., y la mínima a las 8 p.m. Los picos diurnos disminuyen conforme el varón crece. La *globulina* transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) se une aproximadamente 40% de la testosterona circulante con notable afinidad, de modo que la hormona ya unida deja de estar disponible para efectos biológicos. La albúmina se une a casi 60% de la testosterona circulante con poca afinidad y queda en promedio 2% libre o sin unir. En las mujeres, LH estimula al *cuerpo amarillo* (formado en el folículo después de que libera el óvulo), para secretar testosterona. Sin embargo, en circunstancias normales los principales inhibidores de la secreción de LH son el *estradiol* y la *progesterona* en las mujeres.

METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA HASTA LA FORMA DE COMPUESTOS ACTIVOS E INACTIVOS. La testosterona tiene diferentes efectos en tejidos, en forma directa y por medio de su metabolismo hasta generar *dihidrotestosterona* y *estradiol* (figura 41-3). La enzima 5α-reductasa cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona; esta última se une al receptor de andrógeno (AR, *androgen receptor*) que posee mayor afinidad que la testosterona y activa la expresión génica con mayor eficacia. Se han identificado dos formas de 5α-reductasa: la del tipo I que aparece predominantemente en piel extragenital, hígado y huesos, y la del tipo II que se localiza predominantemente en tejido urogenital en varones, y piel de genitales en varones y mujeres. La enzima compleja aromatasa, que aparece en muchos tejidos, cataliza la conversión de testosterona en estradiol; tal mecanismo origina cerca de 85% del estradiol circulante en varones; el resto es secretado directamente por los testículos. El metabolismo hepático transforma la testosterona en compuestos biológicamente inactivos como son la androsterona y la etiocolanolona (figura 41-3). La dihidrotestosterona es metabolizada hasta formar androsterona, androstandiona y androstandiol.

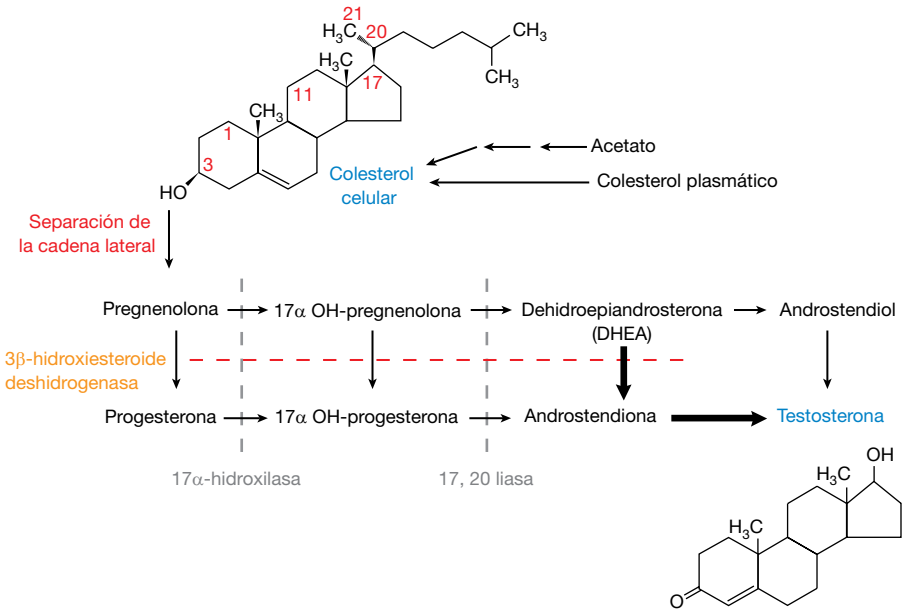


Figura 41-1 *Vía de síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos.* En las células de Leydig no se detectan las 11 y 21 hidroxilasas (presentes en la corteza suprarrenal), pero está presente CYP17 (17α-hidroxilasa). Por esa razón, se sintetizan andrógenos y estrógenos, pero no se forman la corticosterona ni el cortisol. Las flechas negras gruesas denotan las vías preferenciales.

EFECTOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS ANDRÓGENOS

La testosterona es el andrógeno circulante principal en los varones y sus efectos heterogéneos provienen de su capacidad de actuar cuando menos por tres mecanismos: al unirse al receptor de andrógeno (AR); por conversión en algunos tejidos, hasta formar dihidrotestosterona que también se une a AR, y por conversión al estradiol que se une al receptor de estrógeno (figura 41-4).

EFECTOS QUE OCURREN POR MEDIO DE LOS RECEPTORES DE ANDRÓGENOS. La testosterona y la dihidrostestosterona actúan en la forma de andrógenos a través de un AR, miembro de la superfamilia de receptores nucleares, al que se le ha designado como NR3A.

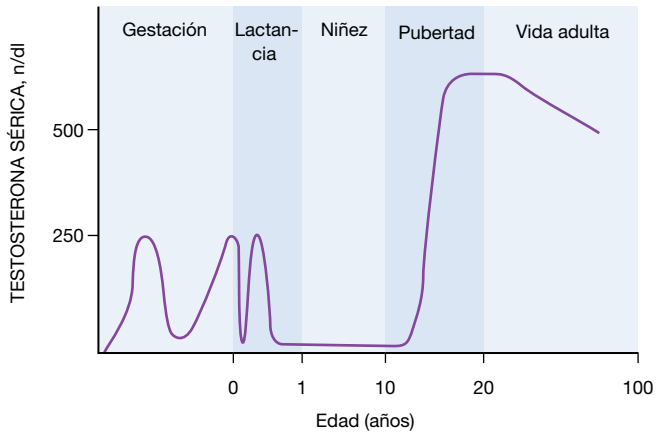


Figura 41-2 *Esquema de la concentración sérica de testosterona desde los comienzos de la gestación hasta la senectud.*

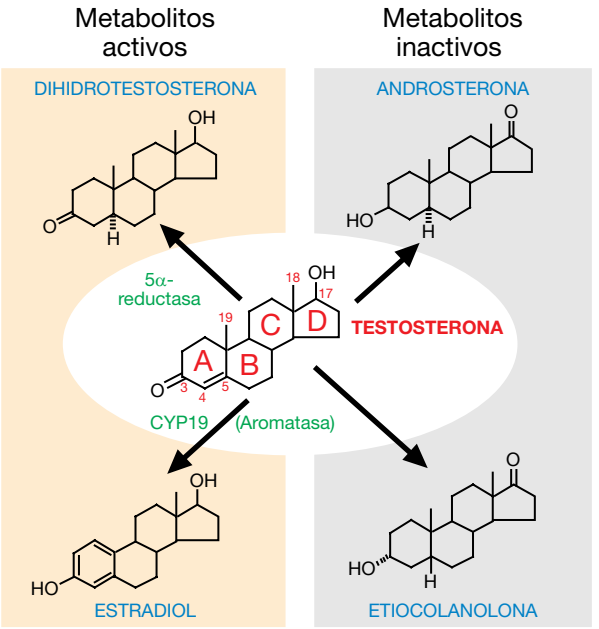


Figura 41-3 *Metabolismo de la testosterona hasta generar sus principales metabolitos activos e inactivos.*

De no estar presente el ligando, el AR se sitúa en el citoplasma, como parte de un complejo proteínico de choque térmico. Cuando la testosterona o la dihidrotestosterona se unen al dominio de unión con ligando, AR se disocia del complejo proteínico de choque térmico, se dimeriza y se desplaza al núcleo. El dímero se fija por medio de los dominios de unión con DNA, a los elementos de respuesta androgénica en algunos genes reactivos. El complejo de ligando/receptor recluta coactivadores y actúa como un complejo del factor de transcripción que estimula o reprime la expresión de los genes particulares.

Las mutaciones en la hormona o en las regiones de unión con DNA del AR culminan en resistencia a la acción de la testosterona desde la vida fetal. Por tal motivo, la diferenciación sexual masculina es incompleta, como también el desarrollo puberal. En individuos con atrofia de músculos pararraquídeos y bulbares se suceden mutaciones de AR, conocidas como enfermedad de Kennedy. Estos pacientes tienen una expansión de la repetición CAG, que codifica la glutamina en el extremo amínico de la molécula. El resultado es la aparición de mínima resistencia a andrógenos que se manifiesta principalmente por ginecomastia y la atrofia de motoneuronas progresivamente grave. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce la atrofia neuronal. Otras mutaciones de AR podrían explicar el hecho de que las metástasis del cáncer prostático suelen mostrar regresión en el comienzo, en respuesta al tratamiento de privación de andrógeno, para después perder la reactividad a la privación continua. AR sigue expresándose en el cáncer de próstata andrógeno-independiente, y sus señales permanecen activas. Las señales independientes del ligando pueden ser consecuencia de mutaciones en el gen AR o cambios en las proteínas correguladoras de AR. En algunos pacientes resistentes al tratamiento de privación androgénico común, la neoplasia reacciona a la mayor depleción de andrógenos por inhibidores de la síntesis de andrógeno suprarrenal como abiraterona.

EFECTOS QUE SE PRODUCEN POR MEDIO DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS. Algunos efectos de la testosterona son mediados por su conversión en estradiol, catalizados por CYP19.

En unos cuantos varones con deficiencia de CYP19 o del receptor de estrógeno, las epífisis no se fusionan y persiste indefinidamente el crecimiento de huesos largos; aún más, el cuadro en tales pacientes es de osteoporosis. El estradiol corrige las anormalidades óseas en pacientes con deficiencia de aromatasa, pero no en aquellos con un defecto del receptor de estrógeno. Debido a que los varones tienen huesos más largos que las mujeres, y el hueso expresa AR, la testosterona pudiera tener un efecto en los huesos por medio del AR. La administración de estradiol en un varón con deficiencia de CYP19 puede intensificar el deseo sexual, y ello sugiere que el efecto de la testosterona en la libido del varón pudiera ser mediado por su conversión en estradiol.

EFECTOS DE LOS ANDRÓGENOS EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

En el útero. Cuando los testículos del feto estimulados por hCG comienzan a secretar testosterona cerca de la octava semana de gestación, la elevada concentración local de dicha hormona alrededor de los testículos estimula los con-

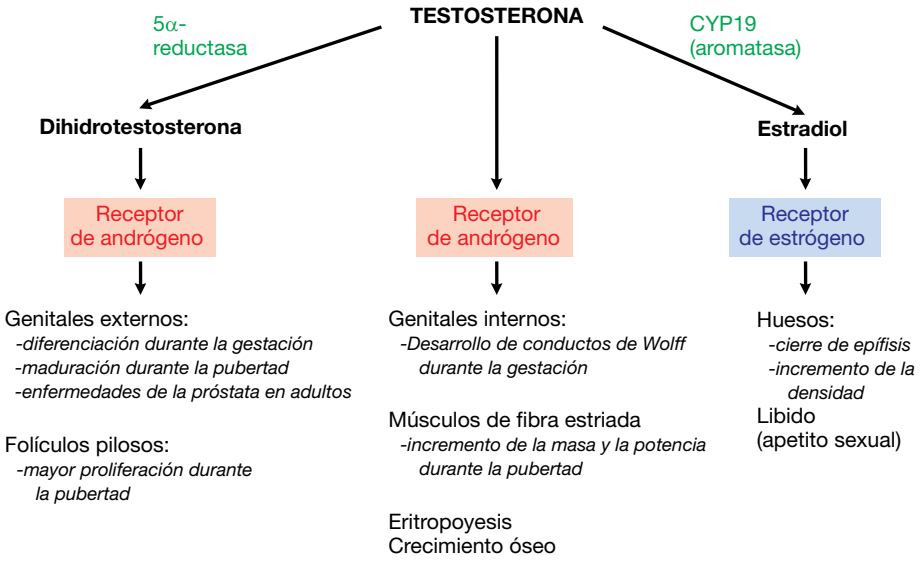


Figura 41-4 *Efectos directos de la testosterona y efectos mediados en forma indirecta por medio de la dihidrotestosterona o el estradiol.*

ductos de Wolff cercanos para diferenciarse y ser los genitales internos del varón. En el primordio de los genitales externos, la testosterona es transformada en dihidrotestosterona, encargada del desarrollo de los genitales externos masculinos. El incremento de la testosterona al final de la gestación pudiera ocasionar continuación del crecimiento del falo.

Lactancia. Se desconocen las consecuencias del incremento de la secreción de testosterona por los testículos en los primeros meses de vida.

Pubertad. La pubertad en el varón comienza cerca de los 12 años de edad, con un incremento en la secreción de FSH y LH de las células gonadotrópicas estimuladas por la mayor secreción de GnRH del hipotálamo. La mayor secreción de FSH y LH estimula a los testículos. El incremento de la producción de testosterona por parte de las células de Leydig y el efecto de FSH en las células de Sertoli estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos, que al final producirán espermatozoides maduros. La mayor secreción de testosterona y su paso a la circulación general modifica simultáneamente muchos tejidos, y los cambios de casi todos aparecen poco a poco en el transcurso de varios años. Aumenta la longitud y el grosor del pene, el escroto muestra arrugas y la próstata comienza a secretar el líquido que contribuye al semen. La piel se torna más gruesa y oleosa por la mayor producción de sebo, lo cual contribuye a la aparición de acné. Comienza a crecer el vello en zonas relacionadas con el sexo, al inicio en el pubis y la axila, después en las piernas, y por último vello en otras zonas corporales, incluido el rostro. Aumentan la masa y la potencia musculares, en particular de la cintura escapular, y disminuye la grasa subcutánea. Se acelera el crecimiento epifisario, lo cual se refleja en la etapa de crecimiento puberal acelerado, pero la maduración epifisaria finalmente llega a una fase de lentificación y por último interrupción del crecimiento. Los huesos se tornan más gruesos. Aumenta la eritropoyesis y como consecuencia es mayor el valor hematocrito; son mayores las concentraciones de hemoglobina en varones, que en niños o mujeres. La laringe muestra engrosamiento y con ello la voz se enronquece; aparece la libido. Otros cambios pueden ser consecuencia del incremento de la concentración de testosterona durante la pubertad. Los varones tienden a tener un mejor sentido de las relaciones espaciales que las mujeres y su comportamiento difiere en algunas formas del de ellas, incluso con una mayor agresividad.

Etapa adulta. La concentración de testosterona sérica y las características del varón adulto se conservan en gran medida en los comienzos de la vida adulta y la etapa media de la misma. Un cambio en este lapso es la aparición gradual de la alopecia de distribución masculina que comienza con la recesión del implante piloso en las sienes, el vértex o ambos sitios. Otras dos situaciones tienen enorme importancia médica. Una es la *hiperplasia prostática* benigna, que aparece en grado variable en casi todos los varones, aunque en ocasiones obstruye el flujo de orina al comprimir la uretra a su paso por la próstata. Tal situación es mediada por la conversión de testosterona en dihidrotestosterona por actividad de la 5α-reductasa II dentro de las células prostáticas. El otro cambio es el desarrollo de *cáncer de próstata.* Aunque ninguna prueba directa sugiere que la testosterona cause la neoplasia, ella depende de la estimulación con andrógeno; tal dependencia es la base del tratamiento de las metástasis del cáncer prostático, al disminuir la concentración sérica de testosterona o bloquear su acción a nivel de su receptor.

Vejez. Conforme los varones envejecen, la concentración de testosterona sérica disminuye progresivamente (figura 41-2) y aumenta de manera gradual la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex-hormone binding globulin*), de modo que para los 80 años la concentración total de testosterona se acerca a 80% y la forma libre es 40% aproximadamente de la que había a los 20 años. Dicha disminución de testosterona sérica puede contribuir a otros cambios que se suceden conforme los varones tienen cada vez mayor edad, como son disminución de energía, libido, masa y potencia muscular, y densidad mineral ósea. La privación de andrógenos también ocasiona resistencia a la insulina, obesidad troncal y anormalidades de lípidos séricos, como se observa en varones con metástasis de cáncer de próstata que reciben dicho tratamiento (consúltese también el capítulo 63).

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

Las consecuencias de la deficiencia de andrógeno dependen de la etapa de la vida en la cual apareció originalmente y la magnitud de tal transtorno.

DEFICIENCIA DURANTE EL DESARROLLO FETAL. La deficiencia de testosterona en un feto varón en el primer trimestre origina diferenciación sexual incompleta. La deficiencia completa de la secreción de dicha hormona también origina que los genitales externos sean totalmente femeninos. La deficiencia de testosterona en esa fase del desarrollo también hace que los conductos de Wolff no se diferencian en genitales masculinos internos, pero los conductos de Müller tampoco se diferencian en genitales internos femeninos en la medida en que persistan los testículos y secreten la sustancia inhibidora de conductos de Müller. Se producen cambios similares si se secreta normalmente la testosterona, pero su acción disminuye por alguna anormalidad de AR o de la 5α-reductasa. Las anormalidades de AR pueden tener efectos heterogéneos. La forma más grave origina la ausencia completa de acción andrógena y la aparición del fenotipo femenino; formas moderadas originan virilización parcial de los genitales externos y las menos extensas permitirán la virilización normal en el útero y sólo en la vida adulta habrá deficiencias en la espermatogénesis. La 5α-reductasa anormal produce la virilización incompleta de los genitales externos en el útero, pero el desarrollo normal de los genitales internos del varón, para lo cual se necesita solamente testosterona. La deficiencia de dicha hormona en el tercer trimestre entorpece el crecimiento del pene. El resultado, el microfalo, es un cuadro común en varones que más tarde se identifica por la imposibilidad de secretar LH, situación que proviene de anormalidades en la síntesis de GnRH. Además, con la deficiencia de testosterona, los testículos no descienden al escroto, situación llamada criptorquidia y ocurre frecuentemente en niños cuya secreción de LH es subnormal (capítulo 38).

DEFICIENCIA ANTES DE COMPLETAR LA PUBERTAD. Cuando un feto de sexo masculino puede secretar normalmente testosterona en el útero, pero pierde dicha capacidad antes de la fecha prevista de la pubertad, el resultado es la pubertad incompleta. Todos los cambios puberales descritos, que incluyen los de genitales externos, vello en zonas de órganos sexuales, masa muscular, voz y comportamiento quedan disminuidos en un grado que es proporcional a la deficiencia de la secreción de testosterona. Además, si la secreción de la hormona somatotrópica es normal cuando la de testosterona es subnormal en los años de pubertad esperados, los huesos largos siguen su desarrollo longitudinal porque la epífisis no cierra. El resultado es brazos y piernas más largas en relación con el tronco. Otra consecuencia de la secreción subnormal de testosterona para la fecha anticipada de la pubertad es el agrandamiento del tejido mamario glandular, situación llamada *ginecomastia.*

DEFICIENCIA DESPUÉS DE TERMINADA LA PUBERTAD. Si disminuye la secreción de testosterona después de la pubertad (por castración o tratamiento antiandrogénico), la regresión de los efectos puberales de la testosterona depende del grado y la duración de la deficiencia. Si dicha deficiencia es importante, en término de una a dos semanas disminuirá la libido y la energía, pero otras características que dependen de la testosterona disminuyen con mayor lentitud. Durante varios años no se produce un decremento clínicamente detectable de la masa muscular en el varón. En término de meses habrá la disminución notable en el valor hematocrito y la hemoglobina. La disminución de la densidad mineral ósea probablemente se detecte por absorciometría de energía doble en término de dos años. Se necesita el transcurso de varios años para que desaparezca el vello en zonas púbicas y axilares.

DEFICIENCIA EN MUJERES. La pérdida de la secreción de andrógenos en mujeres hace que disminuya el vello en la zona púbica y axilas, pero no por muchos años. La desaparición de tales sustancias (en particular con la pérdida intensa de los andrógenos ováricos y suprarrenales que aparece en el panhipopituitarismo) puede originar la desaparición de efectos que surgen junto con la libido, la energía y la potencia muscular y la densidad mineral ósea.

PREPARADOS ANDROGÉNICOS TERAPÉUTICOS

El consumo de testosterona no constituye una forma eficaz de sustituir la deficiencia de la misma, debido al catabolismo hepático rápido. Por esta razón, muchos preparados farmacéuticos de andrógenos tienen como característica derivar el metabolismo de testosterona por parte de dicha víscera.

ÉSTERES DE TESTOSTERONA. La esterificación de un ácido graso hasta la forma del grupo 17α-hidroxilo de testosterona, genera un compuesto que es más lipófilo que la propia hormona. Cuando el éster, como el enantato (heptanoato) o cipionato (ciclopentilpropionato) (cuadro 41-1), se disuelve en aceite y se aplica por vía intramuscular cada dos a cuatro semanas a varones hipogonadales, se hidroliza *in vivo* y genera concentraciones de testosterona sérica que van

Cuadro 41-1

Andrógenos disponibles para uso terapéutico.

TESTOSTERONA
Ésteres de testosterona
Enantato/undecanoato/cipionato de testosterona
Andrógenos 17α-alquilados
Metiltestosterona, oxandrolona, estanozolol
Fluoximesterona, danazol
Otros productos
17α-metil-19-nortestosterona, tetrahidrogestrinona

desde niveles mayores de lo normal en los primeros días después de la inyección, hasta niveles bajos de lo normal exactamente antes de la inyección siguiente (figura 41-5). Los intentos por disminuir la frecuencia de inyecciones al incrementar la dosis de cada aplicación originan fluctuaciones más amplias y resultados terapéuticos más deficientes. El éster undecanoato de testosterona se puede disolver en aceite y consumir; por esa vía se absorbe en la circulación linfática y con ello deriva el primer paso del catabolismo hepático. El *undecanoato de testosterona* en aceite también se inyecta y produce concentraciones estables de la hormona en suero durante dos meses. El éster de undecanoato no se comercializa en Estados Unidos.

ANDRÓGENOS ALQUILADOS. Hace algunos decenios, los químicos observaron que la adición de un grupo alquilo en la posición 17α de la testosterona retardaba el catabolismo hepático. En consecuencia, los andrógenos 17α-alquilados son androgénicos si se administran por vía oral; sin embargo, son menos androgénicos que la testosterona y ocasionan hepatotoxicidad, cosa que no causa la testosterona natural. Algunos andrógenos 17α-alquilados muestran mayores efectos anabólicos que los efectos androgénicos, en comparación con la testosterona original, en pruebas de laboratorio en ratas; sin embargo, con tales esteroides "anabólicos" tan solicitados por los deportistas para mejorar ilícitamente su rendimiento, no se ha demostrado convincentemente un efecto diferencial en seres humanos. En Estados Unidos, la FDA, al citar posibles riesgos graves a la salud, ha recomendado no usar los productos de fisicoculturismo que se distribuyen porque contienen esteroides o sustancias similares a ellos.

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICO. Las sustancias llamadas excipientes se usan para facilitar la absorción de la testosterona natural a través de la piel por un procedimiento controlado. Los preparados transdérmicos generan concentraciones séricas de testosterona más estables que las logradas con inyecciones de los ésteres de la hormona. La primera presentación fue la de parches, de los cuales aún se distribuye uno. Las nuevas preparaciones incluyen geles y un comprimido para absorción oral (figura 41-5).

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS. Se han sintetizado los moduladores selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) (capítulo 40). Cabría preguntarse si los moduladores selectivos de AR presentan los efectos beneficiosos de la testosterona en algunos tejidos, como músculos y huesos, sin los efectos farmacológicos secundarios en otros tejidos como la próstata. Se han obtenido moléculas no esteroideas con tales propiedades y están en fase de estudio en los humanos.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANDRÓGENOS

HIPOGONADISMO DE VARONES. La indicación establecida para administrar andrógenos es la deficiencia de testosterona en varones. Cabe utilizar para tratar tal cuadro cualesquiera de los preparados de la hormona o sus ésteres descritos en estos apartados.

Vigilancia de la eficacia. El objetivo de administrar testosterona a un varón hipogonadal es remedar lo más cercanamente posible a la concentración sérica normal de la hormona (figura 41-5). Por esa causa, el aspecto más importante de valorar la eficacia de la administración de testosterona es medir la concentración de la hormona en el suero en lo que dure la terapéutica. Cuando se administra un éster de enantato o cipionato de testosterona una vez cada dos semanas, la concentración sérica de la hormona medida en un punto intermedio entre una y otra dosis debe ser normal, y de no serlo habrá que hacer ajustes en el calendario posológico. Si la deficiencia de la hormona es consecuencia de trastornos testiculares, como lo denota el aumento de la concentración sérica de LH, también se podrá valorar de manera indirecta la adecuación del tratamiento con testosterona por la normalización de la LH en término de dos meses de haber comenzado la terapéutica. La normalización de la concentración sérica de testosterona induce la virilización normal en varones prepúberes y restaura la virilidad en adultos que mostraron la deficiencia gonadal en esa etapa. En término de unos meses, y a menudo antes, se normalizarán la libido, la energía y el valor hematocrito.

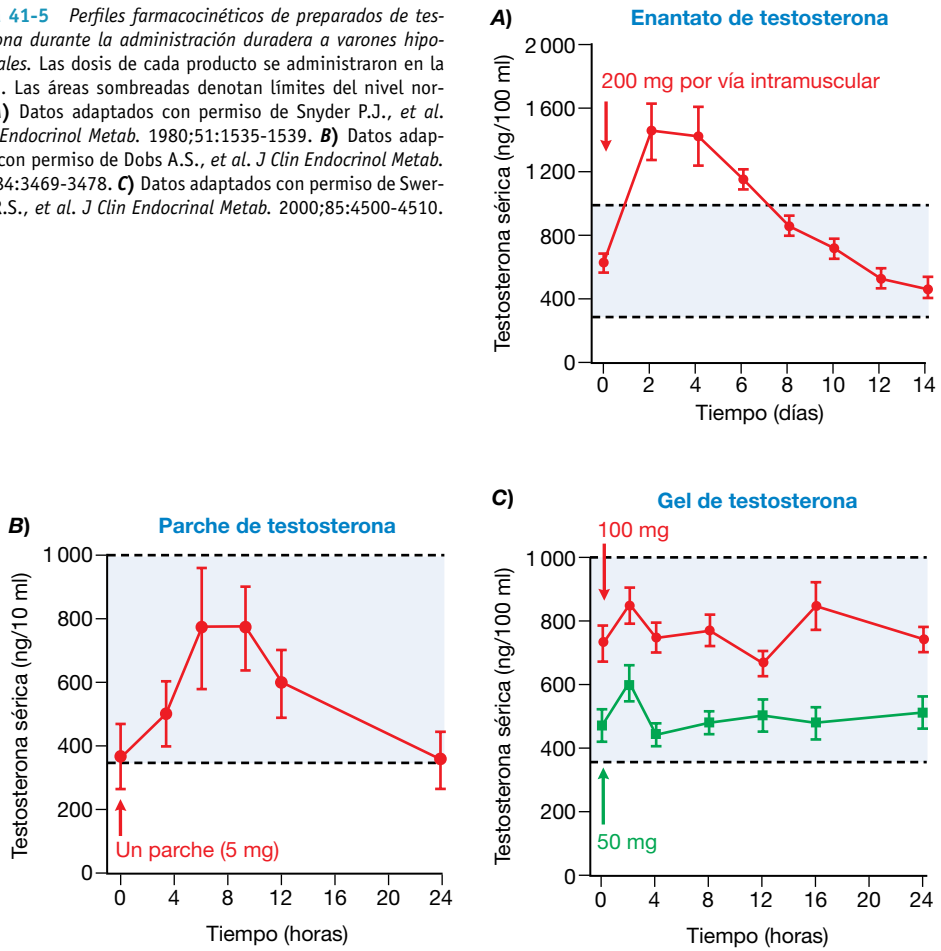


Figura 41-5 *Perfiles farmacocinéticos de preparados de testosterona durante la administración duradera a varones hipogonadales.* Las dosis de cada producto se administraron en la hora 0. Las áreas sombreadas denotan límites del nivel normal. ***A)*** Datos adaptados con permiso de Snyder P.J., *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1535-1539. ***B)*** Datos adaptados con permiso de Dobs A.S., *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3469-3478. ***C)*** Datos adaptados con permiso de Swerdloff R.S., *et al. J Clin Endocrinal Metab.* 2000;85:4500-4510.

En un plazo de seis meses aumentará la masa muscular y disminuirá la masa grasa. Sin embargo, persistirá el incremento de la densidad ósea durante dos años.

Vigilancia de efectos nocivos. La testosterona administrada por el propio paciente en la forma de un preparado transdérmico no conlleva "efectos farmacológicos secundarios" (es decir, ningún efecto que no tendría la hormona secretada por mecanismos endógenos), en la medida en que la dosis no sea excesiva. Los compuestos modificados como los andrógenos 17α-alquilados tienen efectos farmacológicos secundarios incluso si las dosis están calculadas dentro del reemplazo fisiológico. Algunos de estos efectos aparecen poco después de emprender el uso de la testosterona, en tanto que otros no lo hacen hasta que continúa la administración durante años. El incremento de la concentración sérica de testosterona puede ocasionar efectos farmacológicos secundarios semejantes a los que aparecen durante la pubertad, que comprenden acné, ginecomastia y un comportamiento sexual más agresivo. Las cantidades fisiológicas de testosterona al parecer no modifican los lípidos séricos ni las apolipoproteínas. El reemplazo de los niveles fisiológicos de dicha hormona en ocasiones tiene efectos perjudiciales en presencia de enfermedades coexistentes. Si la dosis del producto es excesiva, aparecerá en varones predispuestos a tales problemas, eritrocitosis, y pocas veces retención de sodio y agua, así como edema periférico. Cuando un varón tiene > 40 años de edad está predispuesto a algunas enfermedades que dependen de la testosterona, que incluyen la hiperplasia benigna prostática o cáncer de próstata. Los principales efectos farmacológicos secundarios de los andrógenos 17α-alquilados son hepáticos, e incluyen colestasis y, pocas veces, púrpura hepática o quistes en el hígado llenos de sangre. En contadas ocasiones se han señalado casos de cáncer hepatocelular. Los andrógenos 17α-alquilados, particularmente en grandes dosis, pueden disminuir la concentración sérica del colesterol de lipoproteína de alta densidad.

Vigilancia de la fecha anticipada de la pubertad. La testosterona acelera la maduración epifisaria y en el comienzo origina la etapa de crecimiento rápido, pero después hay cierre epifisario, con interrupción permanente del crecimiento

lineal. En consecuencia, hay que considerar la talla y el estado de la hormona somatotrópica del niño. Los niños de talla corta por deficiencia de la hormona mencionada deben recibirla antes de tratar su hipogonadismo con testosterona.

SENECTUD DEL VARÓN. Los datos preliminares sugieren que el aumento de la concentración sérica de testosterona en varones cuyos niveles séricos son subnormales sin razón alguna, salvo la edad, mejorará la densidad de minerales óseos y la masa magra, y aminorará la masa grasa. Sin embargo, no hay certeza, de que el tratamiento mencionado empeore la hiperplasia prostática benigna o incremente la incidencia de cáncer de próstata.

HIPOGONADISMO DE LA MUJER. En un estudio de mujeres con concentraciones pequeñas de testosterona en suero causadas por panhipopituitarismo, el incremento y normalización de la concentración de testosterona se acompañó de aumentos pequeños en la densidad de minerales óseos, masa magra y función sexual, en comparación con el placebo.

MEJORÍA DEL RENDIMIENTO DEPORTIVO. Algunos deportistas consumen fármacos que incluyen andrógenos para mejorar su rendimiento físico. En Estados Unidos, la FDA, después de citar riesgos potencialmente graves para la salud, ha recomendado no utilizar productos fisicoculturistas comercializados, porque contienen esteroides o sustancias similares a ellos.

Tipos de andrógenos usados. Los deportistas han probado prácticamente todos los andrógenos producidos para fines clínicos o veterinarios. El uso de tales sustancias era práctica común entre los atletas cuando empezaron a usarse 25 años atrás; entonces se pensaba que los andrógenos 17α-alquilados y otros compuestos tenían mayores efectos anabólicos que androgénicos, en relación con la testosterona (los llamados esteroides anabólicos). Debido a que estos compuestos son fácilmente detectables por las organizaciones que rigen las competencias deportivas, otros fármacos tienen mayor aceptación porque mejoran la concentración sérica de la propia testosterona, como los ésteres de la hormona o hCG. En fecha reciente han tenido aceptación cada vez mayor los precursores de la testosterona como *androstenediona* y *dehidroepiandrosterona* (DHEA, *dehydroepiandrosterone*), porque se les ha concedido el estado de complementos nutricionales y no están regulados por las organizaciones deportivas. Un nuevo desarrollo en el uso de andrógenos por deportistas lo constituye el consumo de tetrahidrogestrinona (THG, *tetrahydrogestrinone*), andrógeno potente que al parecer ha sido diseñado y sintetizado para no ser detectado por los laboratorios que combaten el dopaje con base en su nueva estructura (cuadro 41-1) y catabolismo rápido.

Eficacia. Los escasos estudios con testigos sobre los efectos de dosis farmacológicas de andrógenos, sugieren un efecto (que depende de la dosis) de la testosterona en la potencia muscular, que actúa sinérgicamente con el ejercicio. En otra investigación, la androstenediona no produjo un aumento de la potencia muscular en varones, en comparación con el placebo; dicho tratamiento tampoco aumentó la concentración media de testosterona en suero.

Efectos adversos. Todos los andrógenos suprimen la secreción de gonadotropina si se administran en grandes dosis y, en consecuencia, anulan la función testicular endógena; ello hace que disminuya la testosterona endógena y la producción de espermatozoides, lo que resulta en disminución de la fecundidad. Si la administración persiste durante muchos años, el volumen de los testículos puede reducirse. La producción de testosterona y espermatozoides por lo común se normaliza en término de meses de interrumpir su uso, pero puede necesitar más tiempo. Las dosis altas de andrógenos originan también eritrocitosis. Cuando se administran en dosis mayores, los andrógenos que sí pueden transformarse en estrógenos, como la propia testosterona, ocasionarán ginecomastia. Los andrógenos cuyo anillo A ha sido modificado de modo que sea imposible aromatizarlo, como la dihidrotestosterona, no causarán ginecomastia incluso en grandes dosis. Los andrógenos 17α-alquilados son los únicos que causan efectos hepatotóxicos; dichos andrógenos, en grandes dosis, afectan las concentraciones de lípidos en suero, específicamente disminuyen la concentración de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumentan la del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Las mujeres y los niños presentan virilización que incluye hirsutismo facial y corporal, retroceso de la línea de implante capilar que sigue una distribución masculina, y acné. Los niños presentan agrandamiento del falo y las mujeres clitorimegalia. Niños y niñas cuyas epífisis no han sido cerradas, presentan cierre prematuro de ellas y disminución de su crecimiento lineal.

ESTADOS DE CATABOLIA Y CONSUNCIÓN. La testosterona, por sus efectos anabólicos, se ha utilizado en intentos de mejorar estados de catabolia y consunción muscular, pero en términos generales no ha sido eficaz. Una excepción sería en el tratamiento de consunción muscular que surge con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que suele ser acompañado de hipogonadismo.

ANGIOEDEMA. El tratamiento crónico con andrógenos de pacientes de angioedema evita eficazmente los ataques. La enfermedad es causada por una perturbación hereditaria del inhibidor de C1-esterasa o la generación adquirida de anticuerpos contra dicho inhibidor. Los andrógenos 17α-alquilados (como estanozolol, danazol) estimulan la síntesis del inhibidor de la esterasa, por parte del hígado. Como otra posibilidad, cabe recurrir al inhibidor concentrado de C1-esterasa obtenido de plasma humano para proteger a sujetos con angioedema hereditario.

DISCRASIA SANGUÍNEA. Los andrógenos, como el danazol, aún se utilizan a veces como complemento para tratar la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica idiopática resistente a fármacos de primera línea.

ANTIANDRÓGENOS

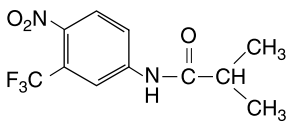
INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE TESTOSTERONA. Los análogos de GnRH inhiben eficazmente la secreción de testosterona al anular la producción de LH. Los análogos de GnRH en administración repetida disminuyen el número de receptores de GnRH, y se cuenta con dichos productos para tratar el cáncer de próstata.

Algunos antimicóticos de la familia de los imidazoles como el *ketoconazol* (capítulo 57) inhiben la actividad de CYP y con ello bloquean la síntesis de hormonas esteroides, que incluyen la testosterona y el cortisol. Ambas pueden inducir insuficiencia suprarrenal y generar hepatoxicidad, razones por las cuales no se utilizan para inhibir la síntesis de andrógeno, pero a veces se usan en caso de exceso de glucocorticoides (capítulo 42).

INHIBIDORES DE LA ACCIÓN DE ANDRÓGENOS. Los fármacos de esta categoría inhiben la unión de andrógenos a AR o también la 5α-reductasa.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENO

Flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida. Los antagonistas relativamente potentes de AR mencionados tienen escasa eficacia cuando se usan solos, porque la mayor secreción de LH estimula la aparición de concentraciones todavía mayores de testosterona en suero. Se utilizan principalmente junto con un análogo de GnRH en el tratamiento de las metástasis del cáncer de próstata (capítulo 63). La flutamida también se ha utilizado para tratar el hirsutismo en mujeres, pero la relación causal con la hepatotoxicidad justifica cautela contra su uso para este fin estético.

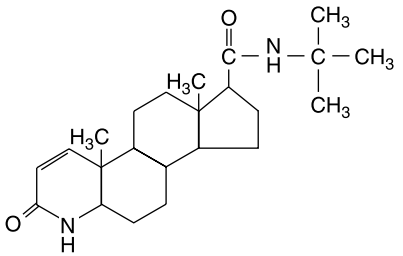


Flutamida

Espironolactona (capítulo 25) es un inhibidor de la aldosterona que también bloquea débilmente AR e inhibe en pequeño grado la síntesis de testosterona. Cuando el fármaco se usa para tratar la retención de líquidos o la hipertensión en varones, un efecto farmacológico secundario común es la ginecomastia; en parte por la aparición de dicho efecto, se obtuvo el antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoide. La espironolactona se usa en mujeres para tratar el hirsutismo. El ***acetato de ciproterona*** es un progestágeno y un antiandrógeno débil porque se une al receptor de andrógeno. Es eficaz para reducir el hirsutismo, pero en Estados Unidos no se ha aprobado su uso para tal aplicación.

INHIBIDORES DE 5α-REDUCTASA. La finasterida y la dutasterida son antagonistas de la 5α-reductasa; ellos bloquean la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, en particular en los genitales externos del varón. Los fármacos en cuestión han sido aprobados para tratar la hiperplasia prostática benigna.

La impotencia es un efecto farmacológico secundario corroborado, aunque es poco común con el uso de dicho fármaco. La ginecomastia es otro efecto raro. Se ha aprobado el uso de la finasterida para tratar la calvicie con distribución masculina y es eficaz en el tratamiento del hirsutismo.



Finasterida

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 42

Farmacología de la corteza suprarrenal

Los principales efectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*, o corticotropina) son consecuencia de su actividad que incrementa las concentraciones circulantes de los *corticoesteroides suprarrenales*. Los derivados sintéticos de ACTH se usan sobre todo en la valoración diagnóstica de la función de la corteza suprarrenal. Los corticoesteroides simulan los efectos terapéuticos de la ACTH, razón por la cual se utilizan casi siempre los sustitutos sintéticos en vez de ACTH.

Los corticoesteroides y sus derivados sintéticos biológicamente activos difieren en sus actividades metabólicas (glucocorticoides) y de regulación de electrólitos (mineralocorticoides). Estos compuestos se administran en dosis fisiológicas para reponer hormonas cuando disminuye o se suprime la producción endógena. Los glucocorticoides atenúan en gran medida la inflamación y su empleo en trastornos inflamatorios y autoinmunitarios los convierte en uno de los fármacos administrados con mayor frecuencia. Los compuestos de este tipo ejercen efectos en casi todos los órganos y sistemas del cuerpo, razón por la cual el uso clínico y la fase de interrupción de su utilización son puntos complejos, dada la aparición de efectos secundarios graves. Por consiguiente, la decisión de instituir la corticoterapia sistémica siempre obliga a considerar de forma cuidadosa riesgos y beneficios en cada paciente.

HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La ACTH humana, o corticotropina, un péptido de 39 aminoácidos, se sintetiza como parte de una proteína precursora de mayor tamaño, la proopiomelanocortina (POMC, *proopiomelanocortin*), y se libera a partir de su precursor por medio de la separación proteolítica de residuos dibásicos, por acción de la *endoproteasa serínica*, la *prohormona convertasa 1* (también conocida como prohormona convertasa 3) (figura 42-1). Otros péptidos de importancia biológica, entre ellos las *endorfinas,* las *lipotropinas* y la *hormona estimulante de melanocitos* (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), se producen por el mecanismo proteolítico de la misma POMC precursora (capítulo 18).

Las acciones de ACTH y las otras melanocortinas liberadas a partir de POMC tienen la mediación de sus interacciones específicas con cinco subtipos de *receptores de melanocortina* (MCR, *melanocortin receptor*) *(*MCIR-MC5R), que conforman una subfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). Los conocidos efectos de la MSH en la pigmentación son consecuencia de interacciones con MC1R en los melanocitos. La ACTH, que es idéntica en sus primeros 13 aminoácidos a α-MSH, ejerce sus efectos en la corteza suprarrenal por medio de MC2R. La afinidad de ACTH por MC1R es mucho menor que la correspondiente a MC2R; sin embargo, en cuadros patológicos en los que hay elevaciones persistentes de las concentraciones de ACTH, como en el caso de la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH también puede emitir señales a través de MC1R y producir hiperpigmentación. La β-MSH y tal vez otras melanocortinas que actúan por medio de MC4R y MC3R en el hipotálamo intervienen para regular el apetito y el peso corporal. No se ha definido con certeza la función de MC5R.

ACCIONES EN LA CORTEZA SUPRARRENAL. La ACTH, al actuar por medio de MC2R, estimula a la corteza suprarrenal para secretar *glucocorticoides*, *mineralocorticoides* y el precursor androgénico *dehidroepiandrosterona* (DHEA, *dehydroepiandrosterone*). La estructura histológica y las funciones de la corteza suprarrenal se pueden dividir en tres zonas (figura 42-2), que sintetizan diferentes productos esteroides bajo distintas influencias reguladoras:

- La *zona glomerulosa externa* secreta aldosterona, un mineralocorticoide.
- La *zona fasciculada intermedia* secreta cortisol, un glucocorticoide.
- La *zona reticular interna* secreta DHEA y sus derivados sulfatados (concentración plasmática de 1 000x correspondiente a la de DHEA). La DHEA sulfatasa convierte la DHEAS en DHEA en la periferia.

Las células de la zona más externa (glomerular) poseen receptores de angiotensina II (AngII) y expresan la *aldosterona sintasa* (CYP11B2), enzima que cataliza las reacciones terminales de la biosíntesis de mineralocorticoides. La ACTH estimula en forma aguda la producción de mineralocorticoides por parte de la zona glomerular, pero esta zona

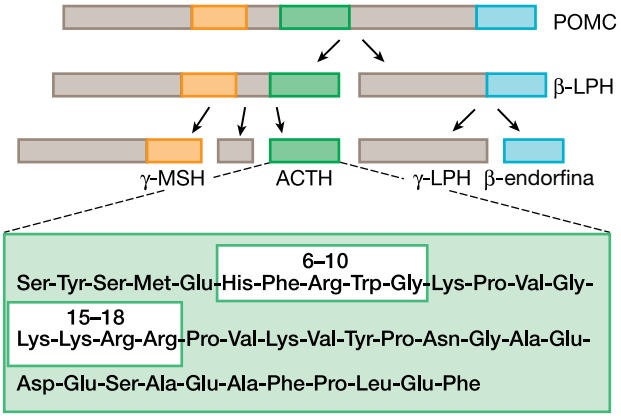


Figura 42-1 *Transformación de la proopiomelanocortina (POMC) en ACTH.* La POMC se transforma en hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y otros péptidos en la adenohipófisis. Los cuadritos dentro de la estructura de ACTH señalan las regiones importantes para su actividad esteroidógena (residuos 6 a 10) para la unión con el receptor de ACTH (15 a 18). La hormona estimulante de melanocitos α también proviene de la POMC precursora y contiene los primeros 13 residuos de ACTH. LPH, lipotropina; MSH, hormona estimulante de melanocitos.

la regulan de modo predominante la AngII y el K^+ *extracelular* (capítulo 25), y no se atrofia si desaparece la estimulación constante por parte de la hipófisis. En el caso de incremento persistente de ACTH, las concentraciones de mineralocorticoides aumentan de forma inicial para después normalizarse (fenómeno conocido como *escape de ACTH*). Las células de la zona fasciculada tienen menos receptores de AngII y expresan la *esteroide 17α-hidroxilasa* (CYP17) y la *11β-hidroxilasa* (CYP11B1), enzimas que catalizan la producción de glucocorticoides. En la zona reticular, CYP17 lleva a cabo una reacción adicional de C17-20 liasa que convierte los corticoesteroides C21 en precursores de andrógeno C19.

En ausencia de adenohipófisis o estimulación por ACTH, la zona interna de la corteza se atrofia y la producción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales disminuye en grado extraordinario. El incremento persistente de las concentraciones de ACTH por la administración repetida de grandes dosis de corticotropina, o por producción

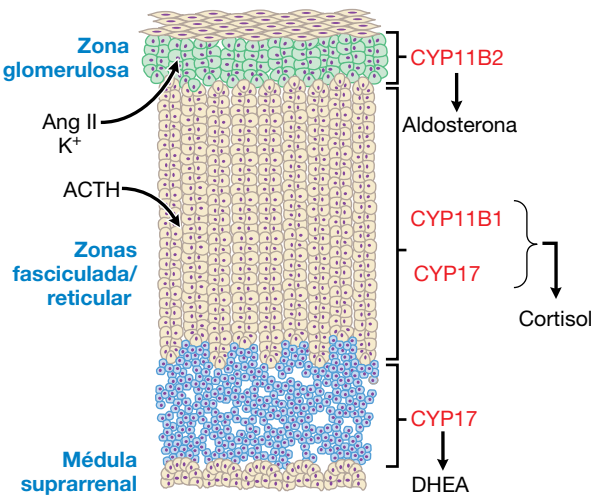


Figura 42-2 *Los tres compartimientos anatómicos y funcionales singulares de la corteza suprarrenal.* Los compartimientos funcionales principales de la corteza suprarrenal se incluyen en el esquema junto con las enzimas esteroidógenas que confieren a cada uno de los productos corticoesteroides sus perfiles singulares. También se incluyen los reguladores predominantes y fisiológicos de la producción de esteroides: angiotensina II (AngII) y K^+ para la zona glomerular y ACTH para la zona fasciculada. Se desconocen los reguladores fisiológicos de la producción de dehidroepiandrosterona (DHEA), por parte de la zona reticulada, aunque en forma aguda ACTH incrementa la biosíntesis de DHEA.

endógena excesiva, induce hipertrofia e hiperplasia de la zona interior de la corteza suprarrenal, con producción excesiva de cortisol y andrógenos suprarrenales. La hiperplasia de la glándula es más intensa en trastornos congénitos de la esteroidogénesis, en los cuales las cifras de ACTH siempre son altas como reacción secundaria a la menor biosíntesis de cortisol.

MECANISMO DE ACCIÓN. La ACTH estimula la síntesis y la liberación de hormonas corticosuprarrenales al incrementar la biosíntesis *de novo*. La hormona se une a MC2R y activa la vía de G_s-adenilato ciclasa-AMP cíclico-PKA. El AMP cíclico es el segundo mensajero de casi todos los efectos de ACTH en la esteroidogénesis. En el esquema cronológico, la respuesta de las células corticosuprarrenales a ACTH tiene dos fases. La *fase aguda*, que dura segundos a minutos, refleja en gran medida el mayor aporte del colesterol que actúa como sustrato de enzimas esteroidógenas. La *fase crónica*, que se extiende por horas a días, es consecuencia en gran proporción de la mayor transcripción de las enzimas esteroidógenas. En la figura 42-3 se incluyen las vías de la biosíntesis de esteroides suprarrenales y las estructuras de los principales productos e intermediarios esteroides de la corteza suprarrenal del humano. La conversión de colesterol en pregnenolona, reacción catalizada por CYP11A1, que es la enzima que separa la cadena lateral de colesterol, es la etapa cineticolimitante de la producción de hormonas esteroides. Gran parte de las enzimas necesarias para la biosíntesis de estas hormonas, incluido CYP11A1, es miembro de la superfamilia del citocromo P450 (capítulo 6).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ACTH

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENALES. El ritmo de la secreción de glucocorticoides depende de fluctuaciones en la liberación de ACTH por parte de las células corticotrópicas hipofisarias. Tales células se hallan bajo regulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) y la arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopressin*), hormonas peptídicas liberadas por neuronas especializadas del hipotálamo en su función endocrina. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*) forma un sistema integrado que conserva a los glucocorticoides en concentraciones apropiadas (figura 42-4). Los tres modelos característicos de regulación del eje son el *ritmo diurno* en la esteroidogénesis basal; *regulación por retroalimentación negativa* por parte de los propios corticoesteroides suprarrenales, y notables *incrementos de la esteroidogénesis en respuesta a estrés*.

El ritmo diurno está regido por centros neuronales superiores como reacción a los ciclos de sueño/vigilia, de tal forma que las cantidades de ACTH alcanzan su máximo en las primeras horas de la mañana y hacen que las concentraciones circulantes de glucocorticoides lleguen a su máximo cerca de las 8 a.m. La regulación por retroalimentación negativa se produce en múltiples cantidades del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y constituye el principal mecanismo que conserva las concentraciones de glucocorticoides circulantes dentro de límites apropiados. Las situaciones de estrés pueden rebasar los mecanismos normales de control por retroalimentación negativa, y hacer que aumenten en proporción extraordinaria las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

ARGININA VASOPRESINA. La AVP también actúa como secretagogo de las células corticotrópicas y potencia de manera notable los efectos de CRH. La AVP se produce en el núcleo paraventricular y pasa al interior del plexo hipofisario desde la eminencia medial. Luego se une al receptor V_{1b} y activa a la vía de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} para intensificar la liberación de ACTH. A diferencia de CRH, la AVP no aumenta la síntesis de ACTH.

RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA DE LOS GLUCOCORTICOIDES. Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH por acciones directas e indirectas en las neuronas de CRH, para que disminuyan las cantidades de mRNA de CRH y la liberación de esta última por efectos directos en las células corticotrópicas. Los efectos inhibidores indirectos en las neuronas de CRH tienen al parecer mediación de receptores específicos de corticoesteroides en el hipocampo. Con cifras menores de cortisol, el receptor de mineralocorticoides (MR) que muestra mayor afinidad por glucocorticoides que los receptores clásicos de glucocorticoides (GR) constituye la principal especie de receptor ocupado. A medida que se elevan las concentraciones de glucocorticoides y saturan al MR, se observa una ocupación cada vez mayor de los GR. En apariencia, MR y GR controlan la actividad basal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, en tanto que la inhibición por retroalimentación por los glucocorticoides comprende sobre todo a GR. En la hipófisis, los glucocorticoides actúan a través de GR para inhibir la liberación de ACTH desde las células corticotrópicas y la expresión de POMC. Dichos efectos son rápidos (se producen en término de segundos o minutos) y tardíos (requieren horas y abarcan cambios en la transcripción génica mediada por GR).

RESPUESTA AL ESTRÉS. El estrés rebasa la regulación por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, lo cual hace que aumente de forma notoria la producción de corticoesteroides. Ejemplos de señales de estrés comprenden lesiones, hemorragia, infección grave, cirugía mayor, hipoglucemia, frío, dolor y miedo. No hay una definición exacta de los mecanismos precisos que generan esta respuesta al estrés y las acciones esenciales que desempeñan los corticoesteroides, pero la mayor secreción de estos últimos es vital para conservar la homeostasia en situaciones de estrés. Como se explica más adelante, un componente fisiológico fundamental de dicha respuesta al estrés son las complejas interacciones entre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y el sistema inmunitario.

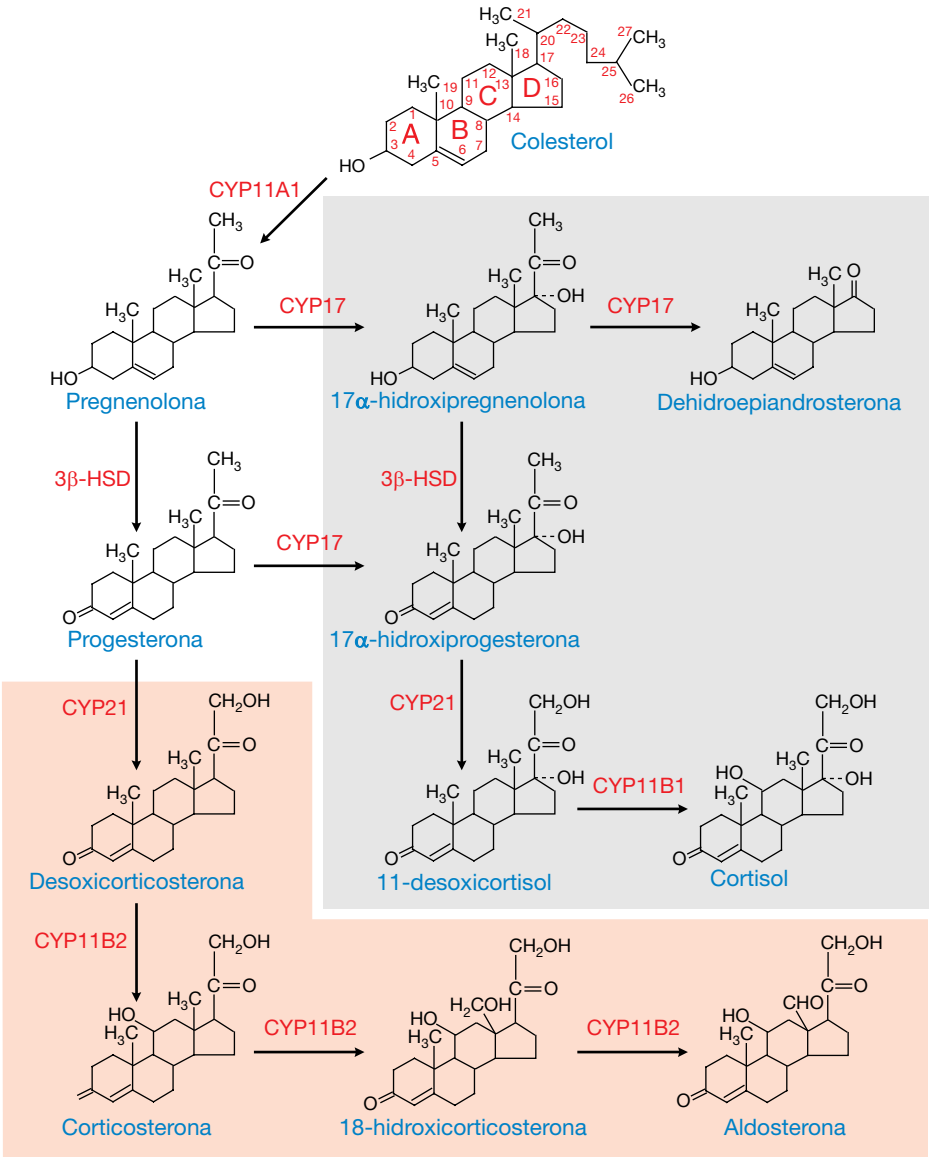


Figura 42-3 *Vías de la biosíntesis de corticoesteroides*. Se muestran las vías esteroidógenas que participan en la biosíntesis de los corticoesteroides, junto con las estructuras de los productos intermediarios y otros más. Las vías singulares de la zona glomerular se muestran en cuadros *naranja*; las que aparecen en la zona fasciculada y la reticular más interna se destacan en un *cuadro gris*. La zona reticulada no expresa 3β-HSD y sintetiza en especial DHEA; véase la figura 42-2. CYP11A1, enzima desdobladora de la cadena lateral del colesterol; 3β-HSD, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; CYP17, 17α-hidroxilasa de esteroide; CYP21, 21-hidroxilasa de esteroide; CYP11B2, aldosterona sintasa; CYP11B1, 11β-hidroxilasa de esteroide.

TÉCNICAS CUANTITATIVAS DE ACTH. En la actualidad se practican de manera amplia las técnicas de inmunoquimioluminiscencia, que utilizan dos anticuerpos separados dirigidos a epitopos distintos sobre la molécula de ACTH; dichas cuantificaciones mejoran la capacidad para reconocer a pacientes con hipoadrenalismo primario, por alguna adrenopatía intrínseca, que tienen elevadas cantidades de ACTH por la pérdida de la inhibición por retroalimentación normal de glucocorticoides, respecto de otros enfermos con formas secundarias de hipoadrenalismo por la disminución de las concentraciones de ACTH como consecuencia de trastornos hipotalámicos o hipofisarios. Las técnicas

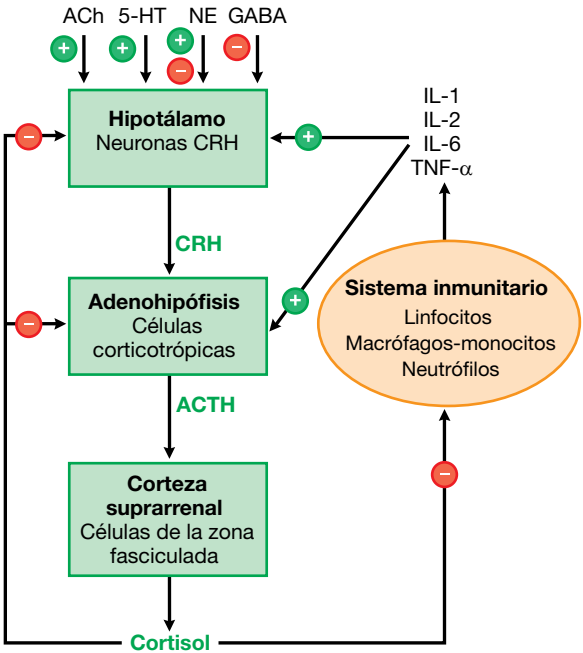


Figura 42-4 *Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA) y red inmunitaria de inflamación.* El esquema también incluye los impulsos de llegada de centros neuronales superiores que regulan la secreción de CRH. +, regulador positivo; –, regulador negativo; + y –, efecto mixto, como el caso de la norepinefrina (NE). Además, la arginina vasopresina estimula la liberación de ACTH de las células corticotrópicas.

inmunoquimioluminiscentes de ACTH son útiles para diferenciar entre las formas de hipercorticismo que depende de ACTH y las que no dependen de ella: se observan cifras elevadas de ACTH cuando el hipercorticismo es efecto de adenomas hipofisarios (como en la enfermedad de Cushing) o tumores extrahipofisarios que secretan ACTH (como el síndrome de ACTH ectópica), en tanto que se identifican cantidades bajas de ACTH en sujetos con una producción excesiva de glucocorticoides causada por adrenopatías primarias. Un problema con las inmunocuantificaciones de ACTH es que su especificidad por ACTH intacta puede arrojar cifras falsamente pequeñas en individuos con secreción ectópica de la hormona; dichos tumores secretan formas aberrantes complejas de ACTH que poseen actividad biológica, pero que no reaccionan en las técnicas de cuantificación de anticuerpos.

USOS TERAPÉUTICOS Y APLICACIONES DIAGNÓSTICAS DE ACTH. La ACTH tiene escasa utilidad como tratamiento. Todos los efectos terapéuticos probados de la hormona se alcanzan ahora con dosis apropiadas de corticoesteroides y con un menor riesgo de efectos secundarios. Además, la administración de ACTH genera efectos menos anticipables y cómodos que la administración de corticoesteroides. La ACTH estimula la secreción de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales y por consiguiente causa retención aguda de sodio y agua, así como virilización. Se utiliza cosintropina, un péptido sintético que corresponde a los residuos 1 a 24 de ACTH de humanos, para valorar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Con una dosis suprafisiológica muy grande de 250 μg, la cosintropina estimula al máximo la esteroidogénesis suprarrenal. El incremento del cortisol circulante a una concentración mayor de 18 a 20 μg/dl señala que la respuesta es normal.

Prueba de estimulación con CRH. La CRH de ovinos (corticorrelina) y la hormona humana se pueden obtener para estudios diagnósticos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales; la primera se utiliza en Estados Unidos y la segunda se prefiere en Europa. En personas con hipercorticismo corroborado que depende de ACTH, el uso de CRH para pruebas permite diferenciar entre el origen hipofisario (como en el caso de la enfermedad de Cushing) y la fuente ectópica de ACTH.

ABSORCIÓN, BIODESTINACIÓN Y TOXICIDAD. La ACTH se absorbe con facilidad en los sitios parenterales en que se aplica. La hormona desaparece rápidamente de la circulación después de la aplicación intravenosa; en los humanos, su semivida plasmática se acerca a 15 min y ello se debe en esencia a la rápida hidrólisis enzimática. Salvo ocasionales reacciones de hipersensibilidad, los efectos tóxicos de ACTH se atribuyen más bien a la mayor secreción de corticoesteroides. Por lo general, la cosintropina es menos antigénica que la ACTH original.

CORTICOESTEROIDES

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de corticoides: los *corticoesteroides* (glucocorticoides y mineralocorticoides; figura 42-3), que poseen 21 átomos de carbono, y además los *andrógenos*, con 19 átomos de carbono (figuras 41-1 y 41-3). En los registros históricos, las acciones de los corticoesteroides se describieron como *glucocorticoides* (que reflejaban su actividad reguladora del metabolismo de carbohidratos) y *mineralocorticoides* (que ejercen actividad de regulación del equilibrio de electrólitos). En los humanos, el principal glucocorticoide es el *cortisol* (*hidrocortisona*) y el principal mineralocorticoide la aldosterona (cuadro 42-1).

La corteza suprarrenal es una fuente importante de precursores de andrógenos en mujeres, pero las personas con insuficiencia suprarrenal pueden tener una esperanza de vida normal gracias a la restitución a base de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los andrógenos suprarrenales no son esenciales para la supervivencia. Las cantidades de DHEA y DHEA-S alcanzan su punto máximo en el tercer decenio de la vida y disminuyen de modo progresivo a partir de ese lapso. Aún más, los individuos con diversas enfermedades crónicas tienen cifras muy pequeñas de DHEA, lo cual ha llevado a algunos clínicos a proponer que el tratamiento a base de DHEA aliviaría cuando menos parcialmente la disminución del apetito sexual, el deterioro de la función cognitiva y la atenuación de la sensación de bienestar y otras consecuencias funcionales adversas del envejecimiento. Sin embargo, no se han inferido conclusiones después de estudios de los beneficios de agregar DHEA al régimen regular de restitución en mujeres con insuficiencia suprarrenal.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

ACCIONES FISIOLÓGICAS. Los corticoesteroides generan innumerables efectos que incluyen alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, conservación del equilibrio hidroelectrolítico y mantenimiento de la función normal del aparato cardiovascular, el sistema inmunitario, los riñones, el músculo estriado, el sistema endocrino y el nervioso. Además, los corticoesteroides confieren al organismo la capacidad de resistir estímulos estresantes y nocivos y cambios ambientales. En caso de no existir la corteza suprarrenal, la supervivencia es posible sólo si se conserva un entorno óptimo que incluya alimentación adecuada y regular, ingestión de cantidades relativamente grandes de NaCl y conservar la temperatura ambiente adecuada; en tal contexto, pueden ser letales factores estresantes como infecciones, traumatismos y grados extremos de temperatura.

Las acciones de los corticoesteroides dependen de las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol no ejerce prácticamente acción alguna en la rapidez o índice de lipólisis por parte de los adipocitos. Por lo contrario, si no hay glucocorticoides, epinefrina y norepinefrina sólo ejercen mínimos efectos en la lipólisis. Sin embargo, la administración de una dosis pequeña de glucocorticoides potencia la acción lipolítica de estas catecolaminas. Los efectos de los corticoesteroides que incluyen acciones concertadas con otros reguladores hormonales se han clasificado como *permisivos* y muy a menudo reflejan cambios inducidos por esteroides en la síntesis de proteínas, que a su vez modifican la capacidad reactiva de los tejidos a otras hormonas.

Los corticoesteroides reciben los nombres de *mineralocorticoides* y *glucocorticoides*, con base en su potencia relativa en la retención de sodio, efectos en el metabolismo de carbohidratos (p. ej., el depósito de glucógeno en el hígado y la gluconeogénesis) y efectos antiinflamatorios. En términos generales, las potencias de los corticoesteroides, a juzgar por su capacidad de conservar la vida en animales sin suprarrenales, corresponden de manera estrecha a las valoradas en la retención de sodio, en tanto que las potencias basadas en los efectos en el metabolismo de glucosa guardan correspondencia cercana con los efectos antiinflamatorios. Los efectos de la retención de Na^+ y las acciones en carbohidratos/antiinflamatorias no tienen gran relación y reflejan acciones selectivas en receptores diferentes.

Cuadro 42-1

Producción diaria normal y concentraciones circulantes de los corticoesteroides principales.

	CORTISOL	ALDOSTERONA
Velocidad de secreción en situaciones óptimas	10 mg/día	0.125 mg/día
Concentraciones en plasma periférico:		
8 a.m.	16 µg/100 ml	0.01 µg/100 ml
4 a.m.	4 µg/100 ml	0.01 µg/100 ml

Como se describe más delante (véase la relaciones de estructura/actividad y el cuadro 42-3), algunos derivados esteroides poseen selectividad relativa por efectos en la retención de sodio o antiinflamatorios.

MECANISMOS GENERALES DE LOS EFECTOS DE CORTICOESTEROIDES. Los corticoesteroides se unen a proteínas receptoras específicas en los tejidos efectores, para regular la expresión de los genes reactivos a corticoesteroides y con ello cambiar las concentraciones y la disposición de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos efectores (figura 38-5). Muchos de los efectos de los corticoesteroides no son inmediatos, pero se manifiestan después de algunas horas; desde el punto de vista clínico, el médico y el paciente suelen percibir un lapso antes de que aparezcan los efectos beneficiosos de la corticoterapia. Los compuestos de esta categoría actúan de forma predominante al intensificar la transcripción génica, pero hay ejemplos en los cuales reducen dicha transcripción. Además, los corticoesteroides pueden ejercer algunos de sus efectos inmediatos por mecanismos no genómicos.

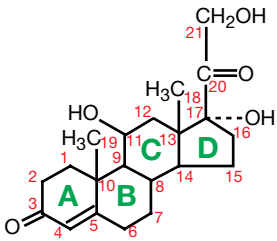
Receptores de glucocorticoides (GR). Los receptores de corticoesteroides son miembros de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción. Los GR residen sobre todo en el citoplasma en una forma activa en complejos con otras proteínas. La unión con esteroides da lugar a la activación del receptor y el desplazamiento (translocación) al núcleo (figura 38-5). Algunas isoformas de GR son consecuencia del empalme del RNA alternativo. De estos últimos, GRα es la isoforma glucorreactiva prototípica. La segunda isoforma importante de GR, es decir, GRβ, es la variante negativa dominante y truncada que no posee los 35 aminoácidos en la terminación C y no se une a glucocorticoides ni activa la expresión génica. En GR de humanos se han identificado polimorfismos vinculados con diferencias en la función de GR y se han relacionado como explicación de la insensibilidad a los glucocorticoides.

Regulación de la expresión génica por parte de glucocorticoides. Después de unirse al ligando, GR se disocia de sus proteínas a las que se unió y se transloca o desplaza al núcleo. En ese sitio interactúan con secuencias de DNA llamadas elementos reactivos de glucocorticoides (GRE, *glucocorticoid responsive elements*) que confieren especificidad para la inducción de la transcripción génica por parte de los glucocorticoides. Las interacciones de GR-GRE activan o inhiben genes. Los mecanismos por los cuales GR activan la transcripción son complejos y no se han dilucidado del todo, pero comprenden la interacción de GR con los coactivadores transcriptores y con proteínas que integran el aparato de transcripción basal. En el caso de que GR inhiba la transcripción, dicho receptor también suprime la transcripción de POMC por interacción directa con un GRE en el promotor *POMC* y con ello contribuye a la regulación por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Otros genes regulados en forma negativa por los glucocorticoides incluyen los de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); la NO sintasa inducible (NOS2, *NO synthase*) y citocinas de acción proinflamatoria. Algunos efectos inhibidores de los glucocorticoides como la disminución de la expresión de genes que codifican a diversas citocinas, colagenasa y estromelisina se han vinculado con interacciones interproteínicas entre GR y otros factores de transcripción (p. ej., NF-κB y AP-1), y no con efectos negativos de GR en GRE específicos. Las interacciones interproteínicas y sus efectos negativos consecutivos en la expresión génica contribuyen al parecer en grado notable a los efectos antiinflamatorios e inmunodepresores de los glucocorticoides.

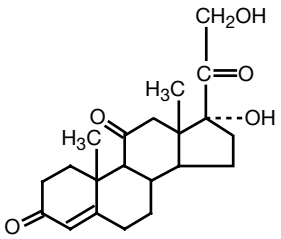
Regulación de la expresión génica por parte de los mineralocorticoides. A semejanza de los receptores de glucocorticoides, el *receptor de mineralocorticoides* también es un factor de transcripción activado por ligando y se une a un elemento hormonorreactivo muy similar. Los MR también se vinculan con HSP90 y activa la transcripción de grupos particulares de genes dentro de los tejidos "efectores". Las acciones selectivas de GR y MR son consecuencia de diferencias en su capacidad para inhibir la activación génica mediada por AP-1 e interacciones diferenciales con otros factores de transcripción. Además, el MR tiene expresión restringida: se expresa en tejidos epiteliales que participan en el transporte de electrólitos (como los riñones, el colon, las glándulas salivales y las sudoríparas) y en tejidos no epiteliales (como el hipocampo, el corazón, los vasos y el tejido adiposo).

La *aldosterona* ejerce sus efectos en la homeostasia de Na^+ y K^+ en particular por medio de sus acciones en las células principales de los túbulos renales distales y los colectores, en tanto que los efectos en la secreción de H^+ se ejercen en gran parte en las células intercalares. La unión de la aldosterona a MR en los riñones desencadena una sucesión de fenómenos que comprenden la inducción rápida de la *cinasa sérica* y la *regulada por glucocorticoides* que a su vez fosforilan y activan a canales de Na^+ epiteliales sensibles a amilorida en la membrana apical. En consecuencia, la mayor penetración de sodio estimula a la ATPasa de Na^+, K^+ en la membrana basolateral. Además de estas acciones genómicas rápidas, la aldosterona también intensifica la síntesis de componentes individuales de las proteínas de la membrana, como parte de un efecto más tardío.

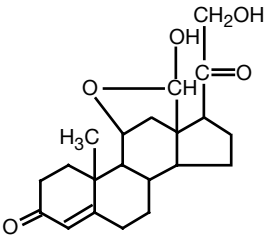
Mecanismos independientes del receptor para especificidad de corticoesteroides. La aldosterona (mineralocorticoide típico) y el cortisol (considerado en términos generales como el glucocorticoide predominante) se unen a MR con igual afinidad. La especificidad manifiesta de MR por aldosterona se conserva incluso en situaciones en que hay cifras circulantes mucho mayores de glucocorticoides por parte de la isoenzima de tipo 2 de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11βHSD2; *11β-hidroxysteroid dehydrogenase*); dicha enzima metaboliza a los glucocorticoides como el cortisol hasta la forma de derivados 11-ceto que no son activos en el receptor como la cortisona (figura 42-5). Dado que la forma fisiológica predominante es el derivado hemiacetal, que es resistente a la acción de 11βHSD, la aldosterona elude dicha inactivación y conserva su actividad mineralocorticoide.



Hidrocortisona



Cortisona



Aldosterona, derivado hemiacetal

METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y PROTEÍNAS. Los corticoesteroides modifican en grado profundo el metabolismo de carbohidratos y proteínas, lo cual podría considerarse un factor para proteger a los tejidos dependientes de glucosa (como el encéfalo y el corazón) de su consunción. Estimulan al hígado para formar glucosa a partir de los aminoácidos y el glicerol y almacenar dicho carbohidrato en la forma de glucógeno hepático. En la periferia, los glucocorticoides disminuyen la utilización de glucosa, intensifican la degradación de proteínas y la síntesis de glutamina y activan la lipólisis de tal modo que se generan aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado neto es el incremento de la glucemia. Dado su efecto en el metabolismo de la glucosa, los glucocorticoides empeoran el control glucémico en sujetos con diabetes franca y pueden desencadenar hiperglucemia en pacientes susceptibles.

METABOLISMO DE LÍPIDOS. Se han corroborado sin duda alguna dos efectos de los corticoesteroides en el metabolismo de lípidos. El primero es la impresionante redistribución de la grasa corporal que se advierte en el hipercorticismo, como en el caso del síndrome de Cushing. En tal situación aumenta la cantidad de grasa en la nuca ("giba de bisonte"), en la cara ("cara de luna llena") y el área supraclavicular, junto con la disminución de grasa en las extremidades. El otro efecto es la facilitación permisiva del efecto lipolítico de otros compuestos como la hormona somatotrópica y los agonistas del receptor adrenérgico β, con lo cual se intensifica la cantidad de ácidos grasos libres después de administrar glucocorticoides.

EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO. Con mucho, la aldosterona es el corticosteroide endógeno más potente en lo que se refiere al equilibrio hidroelectrolítico. Los mineralocorticoides actúan en los túbulos distales y los colectores del riñón para intensificar la reabsorción de Na^+ del líquido tubular; también incrementan la excreción de K^+ y H^+ por orina. Tales acciones en el transporte de electrólitos en el riñón y otros tejidos (como el colon, las glándulas salivales y las sudoríparas) explican al parecer las actividades fisiológicas y farmacológicas que son características de los mineralocorticoides. En consecuencia, los signos primarios del hiperaldosteronismo son la positividad del equilibrio de sodio, con expansión ulterior del volumen extracelular, aumentos leves o grado normal de la concentración plasmática de Na^+, cantidad normal o baja de K en plasma, y alcalosis. En cambio, la deficiencia de mineralocorticoides ocasiona pérdida abundante de sodio y contracción del volumen extracelular, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis. A largo plazo, el hiperaldosteronismo ocasiona hipertensión, en tanto que la deficiencia de aldosterona produce hipotensión y colapso de origen vascular.

Los glucocorticoides también actúan en el equilibrio hidroelectrolítico, en buena medida a causa de efectos permisivos en la función tubular y acciones que conservan la filtración glomerular. Dichos compuestos intervienen como

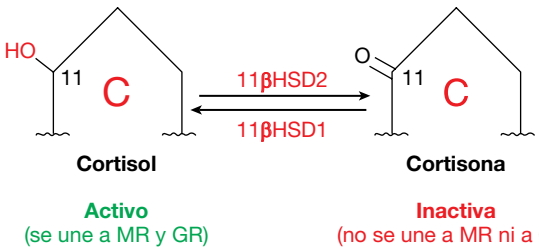


Figura 42-5 *La 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa confiere especificidad de la acción corticosteroide.* La 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11βHSB2) transforma el cortisol, que se une al receptor de mineralocorticoides (MR) y al de glucocorticoides (GR), con la cortisona, que no se fija a ninguno de los dos receptores y con ello protege al receptor de mineralocorticoides de las elevadas concentraciones circulantes de cortisol; dicha inactivación posibilita respuestas específicas a la aldosterona en sitios como la nefrona distal. El derivado hemiacetal de aldosterona es resistente a la acción de 11βHSB. La isoenzima de tipo 1 de 11βHSB (11βHSB1) cataliza la reacción inversa que transforma la cortisona inactiva en cortisol activo en tejidos como el hígado y la grasa. Se muestra sólo el anillo C de los corticoesteroides; véanse las figuras en el texto, que incluyen las estructuras de cortisona y el derivado hemiacetal de aldosterona.

factores permisivos en la excreción de agua por riñones. En parte, la incapacidad de las personas con deficiencia de glucocorticoides para excretar agua libre es resultado de la mayor secreción de AVP, que estimula la reabsorción de agua en los riñones. Además de sus efectos en cationes monovalentes y agua, los glucocorticoides también ejercen múltiples efectos en el metabolismo de Ca^{2+}. Los corticoesteroides reducen la captación de calcio de los intestinos e intensifican la excreción de este ion por los riñones, efectos que en conjunto culminan en la disminución de las reservas corporales totales de calcio.

APARATO CARDIOVASCULAR. Los efectos más notables de los corticoesteroides en el aparato cardiovascular son consecuencia de los cambios (inducidos por mineralocorticoides) en el sodio renal, tal y como se advierte en el aldosteronismo primario. La activación del MR ejerce acciones directas en el corazón y las paredes vasculares. La aldosterona induce hipertensión y fibrosis cardiaca intersticial en modelos de animales. La mayor fibrosis del corazón es resultado al parecer de los efectos directos de los mineralocorticoides en dicha víscera y no de la hipertensión porque en el tratamiento con espironolactona, antagonista del MR, bloquea la génesis y la evolución de la fibrosis sin alterar la presión arterial. La segunda acción importante de los corticoesteroides en el aparato cardiovascular consiste en intensificar la reactividad de los vasos a otras sustancias vasoactivas. El hipoadrenalismo se acompaña de menor reactividad a los vasoconstrictores como norepinefrina y angiotensina II, posiblemente porque disminuye la expresión de receptores adrenérgicos en la pared vascular. Por el contrario, se observa hipertensión en personas en quienes hay secreción excesiva de glucocorticoides, tal y como se observa en casi todos los individuos con síndrome de Cushing, y en un subgrupo de pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos (incluso en presentaciones que no tienen una acción mineralocorticoide intensa).

MÚSCULO ESTRIADO. Para la función normal del músculo estriado se necesitan concentraciones permisivas de corticoesteroides y el signo notable de la insuficiencia corticosuprarrenal es la menor capacidad ergonómica (de trabajo). En sujetos con enfermedad de Addison son síntomas frecuentes la debilidad y la fatiga. Las cantidades excesivas de otros glucocorticoides o mineralocorticoides también deterioran la función muscular. En el aldosteronismo primario, la debilidad muscular es consecuencia más bien de la hipopotasemia y no de efecto directo de los mineralocorticoides en el músculo esquelético. En cambio, aparece consunción de músculo esquelético con el exceso de glucocorticoides por periodos largos, ya sea resultado de la corticoterapia o del hipercorticismo endógeno; dicho efecto o *miopatía por esteroides* es la causa parcial de la debilidad y la fatiga en individuos con exceso de glucocorticoides.

SNC. Los corticoesteroides ejercen diversos efectos indirectos en el SNC a través de factores como presión arterial, glucemia y concentraciones de electrólitos. Se ha identificado un número cada vez mayor de efectos directos de los corticoesteroides, entre ellos los relacionados con el ánimo, el comportamiento y la excitabilidad encefálica. Los individuos con insuficiencia suprarrenal muestran manifestaciones neurológicas heterogéneas que incluyen apatía, depresión e irritabilidad, e incluso psicosis. El tratamiento apropiado de reemplazo corrige estas alteraciones. Por el contrario, la administración de glucocorticoides induce múltiples reacciones del SNC. Muchos sujetos reaccionan con buen ánimo que puede conferir una sensación de bienestar, a pesar de la persistencia del trastorno primario. Algunos enfermos experimentan cambios conductuales más intensos como manía, insomnio, inquietud e hiperactividad motora. Un porcentaje menor pero importante de las personas tratadas con glucocorticoides se torna ansioso, deprimido o francamente psicótico. En individuos con síndrome de Cushing se observa una elevada incidencia de neurosis y psicosis, trastornos que desaparecen casi siempre una vez que se interrumpe la corticoterapia o el tratamiento del síndrome de Cushing.

ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE. Los glucocorticoides generan efectos menores en el contenido de hemoglobina y el número de eritrocitos de la sangre, tal y como lo manifiesta la aparición frecuente de policitemia en el síndrome de Cushing y anemia normocrómica normocítica en casos de insuficiencia suprarrenal. Aparecen efectos más intensos en el marco de la anemia hemolítica autoinmunitaria en la cual los efectos inmunodepresores de los glucocorticoides reducen la destrucción de los eritrocitos (hemocatéresis). Los corticoesteroides también afectan a los leucocitos circulantes. La enfermedad de Addison se acompaña de una mayor masa de tejido linfoide y linfocitosis. Por el contrario, el síndrome de Cushing se caracteriza por linfocitopenia y disminución de la masa del tejido linfoide. La administración de glucocorticoides da lugar a la disminución del número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes. Basta con una sola dosis de hidrocortisona para que decrezca el número de estas células circulantes en un lapso de 4 a 6 h, efecto que persiste 24 h, y es consecuencia de la redistribución de células, que se alejan de la periferia, y no son consecuencia de una mayor destrucción. A diferencia de ello, los glucocorticoides incrementan el número de polimorfonucleares circulantes como efecto de una mayor liberación desde la médula ósea, menor desaparición de estas células desde la circulación y una menor adherencia a las paredes vasculares. Por último, los glucocorticoides destruyen algunas neoplasias linfoides, efecto que puede depender de su capacidad para activar la apoptosis.

ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS E INMUNODEPRESORAS. Los corticoesteroides, además de sus efectos en el número de linfocitos, alteran de forma profunda las reacciones inmunitarias linfocíticas; tales efectos constituyen un aspecto importante de las acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras de los compuestos de esta categoría. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no se dirige a la causa básica del problema, la supresión de la inflamación tiene enorme utilidad clínica que ha convertido a los

corticoides en uno de los fármacos administrados con más frecuencia. De forma similar, los glucocorticoides son de gran utilidad para combatir enfermedades por reacciones inmunitarias secundarias, desde cuadros que son resultado predominante de inmunidad de tipo humoral como la urticaria (capítulo 65) hasta los mediados por mecanismos de la inmunidad de tipo celular, como rechazo de tejidos trasplantados (capítulo 35). Las acciones inmunodepresoras y antiinflamatorias de los glucocorticoides se vinculan de modo inextrincable, tal vez porque ambas comprenden la inhibición de las funciones leucocíticas.

Múltiples mecanismos intervienen en la supresión de la inflamación por parte de los glucocorticoides; éstos inhiben la producción de múltiples células de factores que son indispensables para la generación de la respuesta inflamatoria. Como consecuencia, se reduce la liberación de factores vasoactivos y quimiotácticos, decrece la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, disminuye la extravasación de leucocitos a zonas de lesión y por último se atenúa la fibrosis. Los glucocorticoides disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias y también de COX-2 y NOS2. En el cuadro 42-2 se incluyen algunos de los tipos celulares y mediadores que son inhibidos por las hormonas de este tipo.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

ABSORCIÓN. La hidrocortisona e innumerables congéneres, incluidos los análogos sintéticos, son eficaces después de ingeridos. Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar grandes concentraciones de los fármacos a muy corto plazo en líquidos corporales. Se obtienen efectos más duraderos por la inyección intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, sus ésteres y congéneres. Cambios pequeños en la estructura química pueden alterar en gran medida la velocidad de absorción, lapso en que comienzan los efectos y duración de la acción. Los glucocorticoides se absorben de manera sistémica desde sitios de administración local, como los espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Si la administración se prolonga cuando se cubre el sitio de aplicación con un apósito oclusivo o cuando se afectan grandes zonas de la piel, la absorción puede bastar para originar efectos sistémicos como la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Después de su absorción, ≥ 90% del cortisol en el plasma se une de modo reversible a proteínas, en circunstancias normales. Sólo la fracción del corticoesteroide no unida es activa y puede penetrar en las células. Dos proteínas plasmáticas explican casi toda la capacidad de unión de esteroides que son la globulina transportadora de corticoesteroides (CBG, *corticosteroid-binding globulin*; se conoce también como

Cuadro 42-2

Efectos inhibidores de los glucocorticoides en la respuesta inflamatoria/inmunitaria.

TIPO CELULAR	FACTOR INHIBIDO	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico, PG y LT	Mediada por la inhibición de COX-2 y PLA_2 por glucocorticoide.
	Citocinas: IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Bloqueo de la producción y la liberación; las citocinas ejercen múltiples efectos en la inflamación (p. ej., ↑ células T, ↑ proliferación de fibroblastos).
	Reactivos de fase aguda	Se incluye el tercer componente del complemento.
Células endoteliales	ELAM-1 e ICAM-1	Decisivos para la localización de leucocitos.
	Reactivos de fase aguda Citocinas (p. ej., IL-1) Derivados del ácido araquidónico	La misma situación de macrófagos/monocitos.
Basófilos	Histamina, LTC_4	Liberación menor de glucocorticoides (que depende de lgE).
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que las anteriores relativo a macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides ↓ la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos (inducidos por factores de crecimiento).
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF, interferón γ)	Igual que en los apartados anteriores respecto de macrófagos y monocitos.

ELAM-1, molécula de adherencia de leucocito/endotelio-1; ICAM-1, molécula 1 de adherencia intercelular; LT, leucotrieno; PG, prostaglandina.

transcortina) y la *albúmina.* La CBG es una globulina α secretada por el hígado, con enorme afinidad por los corticoesteroides (constante calculada de disociación cercana a 1.3×10^{-9} M), pero una capacidad fijadora total relativamente pequeña, en tanto que la albúmina, también producida por el hígado, tiene una capacidad relativamente grande de fijación o unión, pero escasa afinidad (constante calculada de disociación de 1×10^{-3} M). Con concentraciones normales o bajas de corticoesteroides, gran parte de la hormona está fijada a proteína. Con altas concentraciones de dichos esteroides, la capacidad de fijación a proteína se rebasa y una fracción mayor del corticosteroide existe en estado libre. La CBG tiene una afinidad relativamente grande por el cortisol y algunos de sus congéneres sintéticos, y escasa afinidad por aldosterona y metabolitos esteroides conjugados con glucurónido; por tal razón se identifica en forma libre un porcentaje mayor de estos últimos esteroides. Durante el embarazo se produce un estado especial de hipercorticismo fisiológico. Las mayores cantidades de estrógeno circulante inducen la producción de CBG y esta última globulina y el cortisol plasmático total se incrementan varias veces. No se ha dilucidado la importancia fisiológica de estos cambios.

Los esteroides sintéticos con un grupo 11-ceto como la cortisona y la prednisona deben reducirse por mecanismos enzimáticos hasta su derivado correspondiente 11β-hidroxi antes de que sean biológicamente activos. La isoenzima de tipo 1 de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11βHSD1) cataliza dicha reducción sobre todo en el hígado, pero también en sitios especializados como los adipocitos, los huesos, los ojos y la piel. En situaciones en que disminuye tal actividad enzimática está indicado utilizar los corticoesteroides que no necesitan activación por enzimas (como la hidrocortisona o la prednisolona, y no la cortisona o la prednisona). Tales contextos comprenden la insuficiencia hepática grave y sujetos con cuadros raros de deficiencia de la cortisona reductasa.

RELACIONES DE ESTRUCTURA-ACTIVIDAD. Las modificaciones químicas de la molécula de cortisol han generado derivados con independencia mucho mayor entre las actividades de glucocorticoides y las de mineralocorticoides (cuadro 42-3). En relación con diversos glucocorticoides sintéticos, los efectos en los electrólitos son mínimos, incluso con las dosis máximas usadas. Además, las modificaciones han permitido la obtención de derivados con potencia mayor y duraciones de acción más largas. Se cuenta con muchos derivados esteroides para administración oral, parenteral y tópica. Ninguno de los derivados actuales separa de forma eficaz los efectos antiinflamatorios de los ejercidos en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, o bien de los efectos supresores en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

En el cuadro 42-3 se muestran las potencias de retención de sodio y antiinflamatorias de los corticoesteroides representativos. Algunos de ellos se clasifican de manera predominante como glucocorticoides (como el cortisol), pero también poseen una mínima actividad mineralocorticoide importante y por ello pueden modificar el metabolismo hidroelectrolítico en el entorno clínico. En las dosis empleadas para restitución en pacientes con insuficiencia

Cuadro 42-3

Potencias relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides representativos.

COMPUESTO	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	POTENCIA PARA RETENER Na^+	DURACIÓN DE ACCIÓN[a]	EQUIVALENTE DE DOSIS (mg)[b]
Cortisol	1	1	S	20
Cortisona	0.8	0.8	S	25
Fludrocortisona	10	125	I	[c]
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6α-metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

[a] *Semivida biológica: S, breve (8 a 12 h); I, intermedia (12 a 36 h); L, larga (36 a 72 h).*
[b] *Las relaciones posológicas son válidas sólo para la administración oral o IV; las potencias pueden diferir en gran medida después de la administración IM o intraarticular.*
[c] *El compuesto señalado no se utiliza por sus efectos glucocorticoides.*

suprarrenal primaria, los efectos mineralocorticoides de dichos "glucocorticoides" no son suficientes para reponer o sustituir los de la aldosterona y es necesaria la administración simultánea de un mineralocorticoide más potente. En cambio, la aldosterona tiene una potencia extraordinaria en relación con la retención de Na^+, pero discreta en cuanto a efectos en el metabolismo de carbohidratos. Con el ritmo normal de secreción por parte de la corteza suprarrenal o en dosis que modifican al máximo el equilibrio de electrólitos, la aldosterona carece de actividad glucocorticoide importante y con ello actúa como un mineralocorticoide puro.

TOXICIDAD DE LOS CORTICOESTEROIDES

El empleo terapéutico de los corticoesteroides ha generado dos categorías de efectos tóxicos: los producidos por la interrupción de la corticoterapia y los inducidos por uso ininterrumpido a dosis suprafisiológicas. Ambos efectos pueden ser letales y obligan a una valoración inicial cuidadosa de los riesgos y los beneficios en cada paciente.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO. El problema más frecuente con la interrupción de los corticoesteroides es la exacerbación de la enfermedad primaria tratada. La situación anterior también se acompaña de otras complicaciones, de las cuales la más grave es la insuficiencia suprarrenal aguda que es consecuencia de la suspensión demasiado rápida de los corticoesteroides después de administrarlos por largo tiempo y de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Muchos enfermos se recuperan de la supresión del eje inducida por glucocorticoides, lo cual dura semanas o meses; sin embargo, en algunas personas el tiempo hasta la recuperación puede ser de un año o más. Se han propuesto protocolos para interrumpir la corticoterapia en sujetos sometidos a ella por largo tiempo. Los individuos que recibían dosis suprafisiológicas de estos productos por un lapso de dos a cuatro semanas en los 12 meses anteriores deben considerarse con moderada deficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. El síndrome de abstinencia característico comprende fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, al grado de que algunas veces es difícil diferenciarlo de algunas de las enfermedades primarias contra las cuales se instituyó la corticoterapia. Por último, un cuadro raro que acompaña en ocasiones a la disminución de la dosis de estos productos o la interrupción de su uso es el *seudotumor cerebral*, cuadro clínico que incluye intensificación de la presión intracraneal con papiledema.

USO ININTERRUMPIDO DE DOSIS SUPRAFISIOLÓGICAS DE GLUCOCORTICOIDES. Además de las consecuencias de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, pueden surgir otras complicaciones tras la administración prolongada de estos fármacos; comprenden alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión, hiperglucemia, mayor susceptibilidad a infecciones, posibilidad de úlceras pépticas, osteoporosis, miopatías, trastornos conductuales, cataratas, retraso del crecimiento y el cambio característico de las proporciones corporales después del consumo excesivo de estos productos, incluidos redistribución de grasa, estrías y equimosis.

USOS TERAPÉUTICOS

Con la excepción de tratamientos de restitución en estados deficitarios, el empleo de glucocorticoides se establece en gran medida sobre bases empíricas. Ante el número y gravedad de los posibles efectos adversos, la decisión de instituir corticoterapia siempre obliga a la consideración minuciosa de los riesgos y beneficios relativos en cada paciente. En enfermedades y pacientes específicos, es importante seleccionar de forma empírica la dosis adecuada para obtener un efecto terapéutico particular y es necesario revalorarla de manera periódica conforme cambie la actividad del cuadro primario o surjan complicaciones del tratamiento. *Una sola dosis de glucocorticoides, incluso si es grande, prácticamente carece de efectos nocivos, y el ciclo breve que abarca incluso una semana, en caso de no haber contraindicaciones específicas, posiblemente no inflige daño. A medida que se prolonga la duración de la corticoterapia más allá de una semana, hay incrementos de la incidencia de efectos discapacitantes que dependen del lapso y las dosis y que pueden ser letales.* Excepto en pacientes que reciben glucocorticoides como forma de restitución, son productos inespecíficos que no tienen beneficio terapéutico sino paliativo, en virtud de sus acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras. Por último, *la interrupción súbita de la corticoterapia prolongada se acompaña del riesgo de insuficiencia suprarrenal tal vez letal.*

Si se administran los glucocorticoides por largo tiempo es importante seleccionar la dosis de forma empírica, que debe ser la más pequeña que alcance el efecto deseado. Si el objetivo terapéutico es el alivio de síntomas dolorosos o molestos sin vinculación con una enfermedad letal inmediata, no se busca el alivio completo y se reduce poco a poco la dosis de cada producto hasta que el empeoramiento de síntomas señala que se ha llegado a la dosis mínima aceptable. En la medida de lo posible, sustituir por otros fármacos, como antiinflamatorios no esteroides, puede facilitar la disminución gradual de la dosis de glucocorticoides una vez que se alcanzó el beneficio inicial del tratamiento. Si éste se enfoca en una enfermedad que puede ser letal (como el pénfigo o la encefalitis lúpica), la dosis inicial debe ser lo suficientemente grande para controlar con rapidez la crisis. Si no se reconoce en un plazo breve algún beneficio, la dosis se duplica o triplica. Después del control inicial en una enfermedad tal vez letal se reduce la dosis en situaciones que permitan las observaciones frecuentes y precisas del paciente.

El hecho de que no surjan efectos nocivos probados con una sola dosis de glucocorticoides dentro de los límites terapéuticos habituales justifica su administración a personas en estado grave que pueden tener insuficiencia suprarrenal. Si el trastorno primario es consecuencia de la deficiencia de glucocorticoides, con una sola inyección intravenosa de una presentación soluble se evita la muerte inmediata y se dispone de tiempo para establecer el diagnóstico definitivo. Si la enfermedad primaria no es la insuficiencia suprarrenal, una sola dosis no ocasiona daño al paciente. Es importante reservar ciclos largos de tratamiento con dosis grandes contra enfermedades letales. Para reducir la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales se administran por los mañanas en una sola dosis presentaciones corticoesteroides de acción intermedia (como prednisona o prednisolona). Se ha recurrido a la administración en días alternados con los mismos glucocorticoides porque algunos individuos experimentan respuestas terapéuticas adecuadas con tal régimen. De manera opcional, a menudo se recurre a los "pulsos" con dosis altas de glucocorticoides (es decir, dosis hasta de 1.5 g de metilprednisolona/día durante tres días), para instituir el tratamiento en enfermos con trastornos inmunológicamente similares y fulminantes, como el rechazo agudo de un órgano trasplantado, la glomerulonefritis necrosante o la nefritis lúpica.

TRATAMIENTO DE RESTITUCIÓN EN LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL. La insuficiencia suprarrenal es resultado de lesiones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal (insuficiencia primaria o enfermedad de Addison) o de lesiones estructurales o funcionales de la adenohipófisis o el hipotálamo (insuficiencia secundaria). En países desarrollados, la insuficiencia suprarrenal primaria es consecuencia muy a menudo de trastornos suprarrenales autoinmunitarios, en tanto que en países en desarrollo el origen más frecuente es la adrenalitis tuberculosa. Otras causas comprenden adrenalectomía, hemorragia de ambas suprarrenales, infiltración neoplásica de las glándulas suprarrenales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cuadros hereditarios que alteran las enzimas esteroidógenas y leucodistrofia ligada al cromosoma X. La insuficiencia suprarrenal secundaria por disfunción de hipófisis o hipotálamo tiene un cuadro inicial más insidioso que la enfermedad primaria, tal vez porque no se pierde la biosíntesis de mineralocorticoides.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA. Es una enfermedad letal que se caracteriza por síntomas del tubo digestivo, como náusea, vómito y dolor abdominal, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, debilidad, letargo e hipotensión arterial. Por lo regular se vincula con trastornos de las suprarrenales y no de la hipófisis o el hipotálamo y algunas veces aparece después de la interrupción repentina de dosis grandes de glucocorticoides o usadas por largo tiempo.

El tratamiento inmediato de personas con insuficiencia suprarrenal aguda incluye la administración intravenosa de una solución isotónica de cloruro de sodio complementada con solución glucosada al 5% y corticoesteroides, y medidas apropiadas contra las causas desencadenantes como la infección, traumatismos o hemorragias. Muchas veces la función cardiaca disminuye en el marco de la insuficiencia corticosuprarrenal y por ello debe vigilarse al paciente de forma seriada en busca de signos de sobrecarga volumétrica, como la elevación de la presión venosa central o la aparición de edema pulmonar. Después de un bolo inicial intravenoso de 100 mg se administra la hidrocortisona (cortisol) por goteo continuo a razón de 50 a 100 mg cada 8 h; esta dosis confiere suficiente actividad mineralocorticoide para cubrir todas las necesidades. Al estabilizarse el enfermo pueden reducirse las dosis de hidrocortisona a 25 mg cada 6 a 8 h. Después de ese punto se trata al paciente de la misma forma observada en personas con insuficiencia suprarrenal crónica. Para tratar la insuficiencia suprarrenal aguda no confirmada es posible sustituir la hidrocortisona por 4 mg de fosfato sódico de dexametasona, dado que esta última no muestra reacción cruzada con la cuantificación de cortisol y no interfiere en la medición de este último (en forma basal o en respuesta a la prueba de estimulación con cosintropina). La ausencia de reacción a la cosintropina en tal situación es un signo diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA. Los pacientes con esta forma de insuficiencia tienen un cuadro inicial que incluye las mismas manifestaciones que surgen en la crisis suprarrenal, pero menos intensa. Necesitan la administración diaria de corticoesteroides.

Los regímenes de restitución habituales han utilizado hidrocortisona en dosis de 20 a 30 mg/día. También se ha empleado el *acetato de cortisona*, forma inactiva hasta que se transforma en cortisol por acción de 11βHSD1, en dosis de 25 a 37.5 mg/día. En un intento por reproducir el ritmo diurno normal de la secreción de cortisol, dichos glucocorticoides, en términos generales, se han administrado en fracciones, es decir, las dos terceras partes de la dosis por la mañana y el tercio restante en la tarde. Algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria se han mantenido con hidrocortisona e ingreso irrestricto de sodio, pero muchos de los enfermos de este tipo también necesitan mineralocorticoides de restitución; las más de las veces se ha utilizado el acetato de fludrocortisona en dosis de 0.05 a 0.2 mg/día. En el caso de personas con insuficiencia suprarrenal secundaria, la administración de un glucocorticoide solo es casi siempre adecuada porque está intacta la zona glomerular, que sintetiza los mineralocorticoides. Al iniciar el tratamiento en pacientes con panhipopituitarismo es importante administrar glucocorticoides antes de indicar la administración de hormona tiroidea, ya que la utilización de esta última puede desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda al intensificar el metabolismo del cortisol.

La adecuación de la restitución de corticoesteroides se juzga con criterios clínicos y mediciones bioquímicas. La sensación de bienestar, que es subjetiva, por parte del paciente, es un importante parámetro clínico en la enfermedad primaria y la secundaria. En la insuficiencia suprarrenal primaria son indicadores válidos de restitución adecuada la desaparición de la hiperpigmentación y la resolución de alteraciones electrolíticas. El tratamiento excesivo puede ocasionar manifestaciones del síndrome de Cushing en adultos y disminución del crecimiento lineal en niños. Cabe utilizar las concentraciones plasmáticas de ACTH como un índice para vigilar el tratamiento en individuos con insuficiencia suprarrenal primaria, y no debe quedar suprimida la cifra de ACTH de las primeras horas de la mañana sino ser < 100 pg/ml (22 pmol/L).

Las dosis regulares de glucocorticoides deben incrementarse a menudo en ajustes en personas que también reciben fármacos que intensifican la eliminación metabólica (como la fenitoína, los barbitúricos o la rifampicina) o que presentan situaciones de estrés como enfermedades intercurrentes. *Todos los pacientes de insuficiencia suprarrenal deben utilizar un brazalete de alerta o distintivo que señale la entidad diagnóstica y aporte información respecto del régimen de corticoesteroides.* En enfermedades menores se duplica la dosis de glucocorticoides. El paciente y sus parientes también deben estar preparados para administrar dexametasona parenteral (4 mg por vía subcutánea o intramuscular), si la náusea o el vómito intenso impiden la ingestión de fármacos; después deben solicitar inmediatamente la atención médica. Se ajusta también la dosis del glucocorticoide cuando los individuos con insuficiencia suprarrenal deben someterse a intervención quirúrgica. En tal situación, las dosis se calculan para aproximarse al índice de secreción máximo de cortisol de 200 mg/día o excederlo; un régimen común incluye 100 mg de hidrocortisona por vía parenteral cada 8 h. Después de la operación, la dosis se reduce a la mitad cada día, hasta las concentraciones habituales de mantenimiento.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (CAH). La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) se refiere a la relación de un grupo de trastornos genéticos en el que surge deficiencia de la actividad de una de las enzimas necesarias para la biosíntesis de glucocorticoides. La menor producción de cortisol y la ausencia de la inhibición por retroalimentación negativa originan una mayor liberación de ACTH. Como consecuencia, se producen en exceso otros corticoesteroides hormonalmente activos, que están situados en sentido proximal al bloqueo enzimático en la vía esteroidógena. La CAH induce la aparición de diversos trastornos en los cuales el cuadro inicial preciso, los datos de estudio de laboratorio y el tratamiento dependen de la enzima esteroidógena deficiente. En cerca de 90% de los pacientes, la CAH es consecuencia de mutaciones de CYP21, la enzima que se encarga de la reacción de 21-hidroxilación (figura 42-3).

Desde el punto de vista clínico se divide a los pacientes en los que tienen CAH típica, que muestran graves defectos en la actividad enzimática y cuyo cuadro se manifiesta por primera vez en la niñez, y los que tienen la forma de CAH atípica, que se manifiesta por primera vez después de la pubertad con signos y síntomas de exceso leve de andrógenos como el hirsutismo, la amenorrea, la infecundidad y el acné. Las pacientes con CAH típica, si no se trataron con glucocorticoides desde la vida fetal, nacen a menudo con genitales externos virilizados (seudohermafroditismo femenino), que es efecto de la mayor producción de precursores de andrógenos por las suprarrenales en fases críticas de la diferenciación sexual en la etapa fetal. Los varones muestran aspecto normal al nacer y más adelante pueden presentar tempranamente características sexuales secundarias (pubertad isosexual temprana o precoz). En niños y niñas se acelera el crecimiento lineal, pero disminuye la talla del adulto porque se cierran de modo prematuro las epífisis. Algunos individuos de CAH típica no pueden conservar con normalidad la natremia y por ello se los ha denominado "perdedores salinos o natriopénicos". Todos los pacientes de CAH típica necesitan restitución a base de hidrocortisona o un fármaco congénere idóneo, y los que sufren problemas de la hiponatremia también necesitan mineralocorticoides como forma de reposición. Con el tratamiento se intenta restaurar las concentraciones de hormonas esteroideas fisiológicas a límites normales y suprimir ACTH, y en consecuencia anular los efectos de la producción excesiva de andrógenos suprarrenales. La dosis típica de hidrocortisona ingerida se acerca a 0.6 mg/kg al día, en dos o tres fracciones. El mineralocorticoide utilizado es el acetato de fludrocortisona (0.05 a 0.2 mg/día). Muchos especialistas también administran cloruro de sodio a los lactantes (la quinta parte de una cucharadita cafetera disuelta en la fórmula láctea diariamente) hasta que el niño consume alimentos sólidos. Los signos que orientan en el tratamiento son el incremento de peso y talla, cifras plasmáticas de 17-hidroxiprogesterona y presión arterial. La mayor actividad de renina plasmática sugiere que el enfermo no recibe una dosis adecuada del mineralocorticoide. Las etapas de aceleración súbita del crecimiento lineal suelen señalar supresión hipofisaria inadecuada y secreción excesiva de andrógeno, en tanto que el retardo del crecimiento sugiere tratamiento excesivo con glucocorticoides.

USOS TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDADES NO ENDOCRINAS. Los glucocorticoides se utilizan de forma extensa en enfermedades en las que no interviene directamente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Las entidades que se describen a continuación ilustran los principios que rigen el consumo de glucocorticoides en cuadros seleccionados, en los que se emplean más a menudo. La dosis de estos compuestos varía en gran proporción con la naturaleza y la intensidad del cuadro primario. Se proporcionan dosis aproximadas de un glucocorticoide representativo (como la prednisona).

Enfermedades reumáticas. Los glucocorticoides se usan de modo amplio en el tratamiento de enfermedades reumáticas y son algunos de los elementos básicos para tratar afecciones inflamatorias de esta categoría más graves como el lupus eritematoso sistémico, diversas vasculitis como la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la arteritis de células gigantes. En relación con estos trastornos más graves, la dosis inicial debe bastar para suprimir con rapidez la enfermedad y reducir al mínimo el daño tisular resultante. En el comienzo suele utilizarse prednisona (1 mg/kg/día) en fracciones, seguida casi siempre por la consolidación a una sola dosis diaria y más adelante la disminución paulatina hasta llegar a una dosis eficaz mínima, tal y como lo manifieste el cuadro clínico.

Los glucocorticoides se administran por lo regular junto con otros inmunodepresores como la ciclofosfamida y el metotrexato, que ofrecen un mayor control a largo plazo que los esteroides solos. La excepción es la arteritis de células gigantes en la cual los glucocorticoides son todavía mejores que los demás compuestos. Hay que tener gran cautela en el uso de estos fármacos en algunas formas de vasculitis (como la poliarteritis nudosa) en las cuales pueden intervenir en la patogenia las infecciones ocultas con virus de hepatitis. Los glucocorticoides de acción intermedia como la prednisona y la metilprednisolona, en términos generales, son preferibles y no los productos de acción más larga como la dexametasona.

En la artritis reumatoide, los glucocorticoides, en virtud de sus efectos secundarios graves y debilitantes si se usan por largo tiempo, se prescriben como fármacos estabilizadores en el caso de la enfermedad progresiva que no mejora con tratamientos de primera línea como fisioterapia y antiinflamatorios no esteroideos. En este caso, con los glucocorticoides se obtiene alivio hasta que ejercen su efecto otros antirreumáticos de acción más lenta (como el metrotrexato o compuestos que actúan sobre el factor de necrosis tumoral). Una dosis inicial típica es de 5 a 10 mg de prednisona al día. En casos de exacerbaciones agudas es posible recurrir a dosis mayores de glucocorticoides (casi siempre 20 a 40 mg/día de prednisona o su equivalente) y a partir de ese momento disminuir con rapidez las dosis. Otra posibilidad consiste en tratar con inyecciones intraarticulares de corticoesteroides a pacientes con un cuadro sintomático grave circunscrito a una articulación o sólo algunas. Según sea el tamaño de la articulación, las dosis típicas son de 5 a 20 mg de acetónido de triamcinolona o su equivalente.

En artropatías degenerativas no inflamatorias (como la osteoartritis) o en diversos síntomas de dolor regional (como tendinitis o bursitis), los glucocorticoides se pueden administrar por inyección local para tratar exacerbaciones episódicas del trastorno. Es importante utilizar un producto que no necesite bioactivación (como prednisolona y no prednisona) y reducir al mínimo la frecuencia de la administración local, siempre que sea posible. En el caso de la inyección repetida de esteroides por vía intraarticular, existe una incidencia notable de destrucción articular indolora que se asemeja a la del cuadro de la artropatía de Charcot. Se recomiendan inyecciones intraarticulares a intervalos de tres meses, como mínimo, para prevenir la aparición de complicaciones.

Nefropatías. Los pacientes con síndrome nefrótico por enfermedad con cambios mínimos evolucionan por lo regular de modo satisfactorio con la corticoterapia y los glucocorticoides constituyen fármacos de primera línea para adultos y niños. La dosis diaria inicial de prednisona es de 1 a 2 mg/kg durante seis semanas, seguida de la disminución gradual en un lapso de seis a ocho semanas, aunque algunos nefrólogos recomiendan el tratamiento en días alternados. Los datos objetivos de respuesta, como la disminución de la proteinuria, se detectan en término de dos a tres semanas en 85% de los pacientes, y > 95% de los enfermos muestra remisión en un plazo de tres meses. Los sujetos con nefropatía como consecuencia del lupus eritematoso sistémico se someten casi siempre a un lapso de prueba con glucocorticoides. En el caso de la glomerulonefritis membranosa, muchos nefrólogos recomiendan seguir un periodo de prueba con glucocorticoides en días alternos durante ocho a 10 semanas (p. ej., 120 mg de prednisona cada tercer día) y a ello seguir un periodo de uno a dos meses de disminución gradual de las dosis.

Enfermedades alérgicas. La acción de los glucocorticoides en enfermedades alérgicas no es inmediata y algunos sujetos con reacciones alérgicas graves como la anafilaxia necesitan inmediatamente la administración de epinefrina. Las manifestaciones de las enfermedades alérgicas de corta duración, por ejemplo fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones farmacológicas, picaduras de abejas y edema angioneurótico, pueden suprimirse con dosis adecuadas de glucocorticoides como complementos del tratamiento primario. En casos graves conviene la administración intravenosa de glucocorticoides (125 mg de metilprednisolona por vía endovenosa cada 6 h o su equivalente). En la rinitis alérgica se considera que los corticoesteroides intranasales constituyen los fármacos más indicados, según muchos especialistas.

Neumopatías. El uso de glucocorticoides en el asma bronquial y otras neumopatías se expone en el capítulo 36. La corticoterapia en fase prenatal es frecuente en casos de parto prematuro, disminución de la incidencia del síndrome de membranas hialinas, hemorragia intraventricular y muerte en productos nacidos en fecha prematura. Se administran a mujeres con signos definitivos de parto prematuro, entre las 26 y 34 semanas de la gestación, 12 mg de betametasona por vía intramuscular cada 24 h en un total de dos dosis, o 6 mg de dexametasona por vía intramuscular cada 12 h en un total de cuatro dosis.

Enfermedades infecciosas. El uso de glucocorticoides inmunodepresores en cuadros infecciosos podría parecer paradójico, pero se conoce un número escaso de situaciones en que están indicados para erradicar patógenos infecciosos

específicos. Un caso de los ejemplos beneficiosos se identifica en sujetos con sida y neumonía por *Pneumocystis carinii* e hipoxia moderada e intensa; la adición de glucocorticoides al régimen con antibióticos mejora la oxigenación y reduce la incidencia de insuficiencia respiratoria y muerte. En forma similar, los fármacos de este tipo disminuyen sin duda la incidencia de deficiencias neurológicas a largo plazo vinculadas con la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en lactantes y niños ≥ 2 meses de vida.

Oftalmopatías. Los glucocorticoides se utilizan a menudo para suprimir la inflamación del ojo, y su uso apropiado hace posible conservar la visión. Se los aplica de forma tópica contra enfermedades de la porción externa del ojo y el segmento anterior y alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso después de instilarlos en el saco conjuntival. En el caso de enfermedades del segmento posterior se necesita la inyección intraocular o sistémica. Los empleos anteriores de los glucocorticoides se exponen en el capítulo 64.

Dermatosis. Los glucocorticoides son extraordinariamente eficaces en el tratamiento de diversas dermatosis inflamatorias. Un régimen típico contra una erupción eccematosa es la pomada de hidrocortisona al 1% aplicada dos veces al día. La eficacia mejora con la aplicación del esteroide tópico bajo una película oclusiva, como una capa de material plástico; por desgracia, con apósitos oclusivos también incrementan el riesgo de absorción sistémica y ello puede constituir un problema grave cuando se aplican en la piel inflamada los glucocorticoides más potentes. Los fármacos de ese tipo se administran por vía sistémica contra episodios graves de dermatosis agudas y exacerbaciones de enfermedades crónicas de la piel. Las dosis en estas situaciones son casi siempre de 40 mg de prednisona/día. La administración sistémica de corticoesteroides puede salvar la vida en el pénfigo y en éste se necesitan en ocasiones dosis diarias incluso de 120 mg de prednisona. El capítulo 65 expone los usos dermatológicos de los glucocorticoides.

Enfermedades del tubo digestivo. Las personas con enteropatías inflamatorias (como la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn) que no mejoran con medidas más conservadoras (como reposo, dieta y sulfasalazinas) pueden beneficiarse de la corticoterapia; los glucocorticoides son más útiles en las exacerbaciones agudas (capítulo 47).

Hepatopatías. No hay certeza (y sí controversias) acerca del uso de corticoesteroides en hepatopatías. Los fármacos de este tipo suministran beneficio en la hepatitis autoinmunitaria e incluso 80% de los pacientes experimenta remisión histológica cuando se trata con 40 a 60 mg de prednisona al día, en la fase inicial, para disminuir de modo gradual a una dosis de mantenimiento de 7.5 a 10 mg al día, después del descenso de las concentraciones de las transaminasas séricas. No hay certeza en cuanto a la utilidad de los corticoesteroides en la hepatopatía alcohólica; los metaanálisis más recientes no confirman beneficios de los fármacos de esta categoría. En las hepatopatías graves se utiliza prednisolona en vez de prednisona porque ésta necesita transformación en el hígado para ser activa.

Cánceres. Los glucocorticoides se prescriben dentro de la quimioterapia de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas por sus efectos antilinfocíticos, con gran frecuencia como parte del tratamiento por combinación (capítulos 46 y 63).

Edema cerebral. Los corticoesteroides son útiles para disminuir o evitar el edema cerebral que surge en casos de parasitosis y neoplasias, en particular las metástasis.

USOS DIVERSOS

Sarcoidosis. Los corticoesteroides son los fármacos indicados para personas con síntomas debilitantes o formas letales de sarcoidosis. Los individuos con grave afectación pulmonar reciben 10 a 20 mg de prednisona al día o una dosis equivalente de otros corticoesteroides para inducir la remisión. Se necesitan dosis mayores contra otras formas de la enfermedad. Las dosis de mantenimiento pueden llegar a 5 mg de prednisona/día. Todos los pacientes que necesitan corticoterapia por largo tiempo con dosis que rebasan la producción diaria normal de cortisol están expuestos a un mayor peligro de tuberculosis secundaria; por esta razón, si hay positividad a la reacción de tuberculina u otros signos de tuberculosis, es preciso aplicar medidas antituberculosas profilácticas.

Trombocitopenia. En la trombocitopenia se utilizan 0.5 mg de prednisona/kg para controlar la tendencia hemorrágica. En los casos más graves y para comenzar el tratamiento de la trombocitopenia idiopática se recurre a dosis diarias de prednisona (1 a 1.5 mg/kg). Los individuos con la trombocitopenia idiopática resistente pueden mejorar con la corticoterapia con dosis altas en "pulsos" o días alternados.

Destrucción autoinmunitaria de eritrocitos. Los sujetos con destrucción autoinmunitaria de eritrocitos (como el caso de la anemia hemolítica con una prueba de Coombs positiva) se tratan con 1 mg de prednisona/kg/día. En el marco de la hemólisis grave se pueden administrar dosis mayores y se reducen de forma gradual conforme mejora la anemia. En los enfermos con mejoría se necesitan algunas veces durante varios meses dosis pequeñas de mantenimiento.

Trasplante de órganos. Con esta técnica se administran dosis grandes de prednisona (50 a 100 mg) en el momento de las operaciones de trasplante, junto con otros inmunodepresores, y muchos enfermos se someten al régimen de mantenimiento que incluye dosis menores de glucocorticoides (capítulo 35). Si se practica trasplante de algunos órganos sólidos (como el páncreas), han tenido aceptación cada vez mayor, protocolos en que se interrumpe el uso de corticoesteroides poco después del procedimiento o no se prescriben en absoluto.

Lesión medular. Datos de investigaciones multicéntricas con testigos han demostrado disminuciones notorias de los defectos neurológicos de personas con lesión aguda de médula espinal tratados en las primeras 8 h después de ocurrida la lesión, con grandes dosis de succinato sódico de metilprednisolona (30 mg/kg iniciales y luego goteo intravenoso de 5.4 mg/kg/h durante 23 h).

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS DE LA DEXAMETASONA. La dexametasona, además de su uso terapéutico, se utiliza como fármaco de primera línea para diagnosticar el hipercortisolismo y diferenciar entre las causas del síndrome de Cushing. En la página 1233 de la 12a. edición del texto original se describen las bases teóricas y prácticas.

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS Y LA ACCIÓN DE LOS CORTICOESTEROIDES SUPRARRENALES

El hipercortisolismo, con su morbilidad y mortalidad concomitantes, es casi siempre efecto de los adenomas de células corticotrópicas que producen ACTH en exceso (enfermedad de Cushing), tumores corticosuprarrenales o hiperplasia bilateral con producción excesiva de cortisol (síndrome de Cushing). Con menor frecuencia, el hipercortisolismo puede ser resultado de carcinomas corticosuprarrenales o tumores productores de ACTH o CRH ectópica. La intervención quirúrgica es el tratamiento más indicado, pero no siempre es eficaz, y algunas veces se necesitan complementos con inhibidores de esteroidogénesis. En tales situaciones se obtiene utilidad clínica de cetoconazol, metirapona, etomidato y mitotano. Con excepción de la metirapona, estos tres fármacos se exponen en mayor detalle en otros capítulos. Todos los compuestos implican el riesgo frecuente de desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda; por esa razón es necesario utilizarlos en dosis apropiadas y vigilar con gran cuidado el estado del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales del paciente. En este capítulo se exponen más adelante los fármacos que actúan como antagonistas del receptor de glucocorticoides (antiglucocorticoides); en el capítulo 25 se describen los antagonistas de mineralocorticoides.

Cetoconazol. El cetoconazol es un antimicótico (capítulo 57). En dosis mayores que las utilizadas como antimicótico constituye un inhibidor eficaz de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, sobre todo porque suprime la actividad de CYP17 (17α-hidroxilasa). El ketaconazol, incluso en dosis mayores, también inhibe a CYP11A1 y bloquea de modo eficaz la esteroidogénesis en todos los tejidos esteroidógenos. El antimicótico se tolera mejor y constituye un inhibidor más eficaz de la biosíntesis de hormonas esteroides en pacientes con hipercortisolismo (en Estados Unidos la FDA no ha aprobado esta indicación respecto del ketaconazol). En casi todos los casos se necesita un régimen posológico de 600 a 800 mg/día (en dos fracciones) y algunos pacientes necesitan en ocasiones incluso 1 200 mg/día (en dos a tres fracciones). Entre los efectos secundarios figura la disfunción hepática. La posibilidad de que el ketaconazol interactúe con isoformas de CYP puede desencadenar graves interacciones farmacológicas (capítulo 6).

Metirapona. La metirapona es un inhibidor relativamente selectivo de CYP11B1 (11β-hidroxilasa) que convierte el 11-desoxicortisol en cortisol, y con ello aminora la producción de este último e incrementa las concentraciones de los precursores (como el 11-desoxicortisol). También hay deficiencia en la biosíntesis de aldosterona, pero las mayores cantidades de 11-desoxicortisol conservan las funciones que dependen de mineralocorticoides. En un estudio diagnóstico de todo el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales se administran por vía oral 30 mg de metirapona/kg, con una dosis máxima de 3 g con un bocadillo a medianoche y a las 8 a.m. se cuantifican las cifras plasmáticas de cortisol y 11-desoxicortisol. La concentración de cortisol plasmático < 8 μg/dl valida la inhibición adecuada de CYP11B1; en tal situación, la cantidad de 11-desoxicortisol < 7 μg/dl sugiere con solidez deficiencia de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal.

La metirapona se ha empleado para combatir el hipercorticismo por neoplasias suprarrenales o tumores que producen en forma ectópica ACTH. Para la supresión máxima de la esteroidogénesis se necesitan dosis de 4 g/día. Muy a menudo se utiliza la metirapona como complemento en sujetos sometidos a radiación de hipófisis, o en combinación con otros compuestos que inhiben la esteroidogénesis. En tales casos se administra una dosis de 500 a 750 mg tres a cuatro veces al día. Persisten las controversias en cuanto al uso de la metirapona para tratar el síndrome de Cushing secundario a la hipersecreción de ACTH por la hipófisis. La administración de metirapona por largo tiempo produce hirsutismo, que es resultado de la mayor síntesis de andrógenos suprarrenales en sentido anterógrado a partir del bloqueo enzimático, y de hipertensión, que es resultado de las mayores concentraciones de 11-desoxicortisol. Otros efectos adversos comprenden náusea, cefalea, sedación y erupciones.

Etomidato. El etomidato, un imidazol sustituido que se utiliza en particular como anestésico y sedante, inhibe la secreción de cortisol en dosis subhipnóticas al anular la actividad de CYP11B1. Este fármaco se ha utilizado con indicaciones extraoficiales para tratar el hipercortisolismo cuando se necesita control rápido en un sujeto que no puede ingerir fármacos. Se administra en un bolo de 0.03 mg/kg por vía intravenosa, para seguir con un goteo por la vena a razón de 0.1 mg/kg/h hasta un máximo de 0.3 mg/kg/h.

Mitotano. El mitotano es un adrenocorticolítico que se prescribe para tratar el carcinoma corticosuprarrenal inoperable. Su acción citolítica se debe a la conversión metabólica hasta acilcloruro reactivo por CYP mitocondriales suprarrenales, y reactividad ulterior con proteínas celulares. Las dosis varían de 0.5 a 3 g administradas tres veces al día. Para que comience su acción se necesita el transcurso de semanas o meses y sus principales efectos tóxicos son alteraciones del tubo digestivo y ataxia.

Aminoglutetimida. La aminoglutetimida inhibe en forma predominante a CYP11A1 (la etapa inicial cineticolimitante de la biosíntesis de todos los esteroides fisiológicos) y también anula la actividad de CYP11B1 y CYP19 (aromatasa). En fechas recientes el fabricante retiró el producto del mercado y no se obtiene más.

ANTIGLUCOCORTICOIDES

La *mifepristona*, antagonista del receptor de progesterona, ha recibido enorme atención por su empleo como antiprogesterónico, para terminar el embarazo en sus fases tempranas (capítulo 66). En dosis mayores, el fármaco también inhibe al receptor G y bloquea la regulación por retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales; como consecuencia, se incrementan las concentraciones endógenas de ACTH y cortisol. Dada su capacidad de inhibir la acción glucocorticoide, la mifepristona se ha estudiado como un posible terapéutico en un escaso número de pacientes de hipercortisolismo. En la actualidad, su empleo para tal finalidad se limita a personas con causas inoperables del exceso de cortisol, que no han reaccionado a otros fármacos.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

43 capítulo

Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglucemia

La diabetes mellitus es una gama de trastornos metabólicos que se originan de múltiples mecanismos patógenos, todos los cuales ocasionan hiperglucemia. Los factores ambientales y genéticos contribuyen a su patogénesis, lo que incluye secreción insuficiente de insulina, disminución de la respuesta a la insulina endógena o exógena, incremento en la producción de glucosa, anomalías en el metabolismo de grasa y proteínas o combinaciones de éstos. La hiperglucemia resultante puede ocasionar síntomas agudos y anomalías metabólicas. Las principales fuentes de morbilidad de la diabetes son las complicaciones crónicas que se originan de la hiperglucemia prolongada, lo que incluye retinopatía, neuropatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular. Tales complicaciones pueden ser mitigadas en muchos pacientes mediante el control sostenido de la glucemia. Existe una amplia variedad de opciones terapéuticas para la hiperglucemia que se dirigen a diferentes procesos que afectan la regulación de la glucosa.

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA. La conservación de la homeostasis de la glucosa, lo que se conoce como *tolerancia de la glucosa*, es un proceso sistémico muy desarrollado que implica la integración de varios órganos importantes (figura 43-1). Aunque las acciones de la insulina son de importancia central, también desempeñan una función vital las redes de comunicación entre órganos a través de diferentes hormonas, nervios, factores locales y sustratos. Las células β pancreáticas son centrales en este proceso de homeostasis, ajustando la cantidad de insulina secretada de manera muy precisa para favorecer la captación de glucosa después de los alimentos y para regular la producción de glucosa del hígado durante el ayuno.

En el *estado de ayuno* (figura 43-1*A*), las demandas energéticas del organismo se satisfacen mediante la oxidación de ácidos grasos. El encéfalo no usa de manera eficaz los ácidos grasos para satisfacer las necesidades energéticas, y en el estado de ayuno requiere glucosa para las funciones normales; las necesidades de glucosa son de alrededor de 2 mg/kg/min en adultos, en gran medida para suministrar una fuente energética al sistema nervioso central (SNC). Las necesidades de glucosa en ayuno son proporcionados principalmente por el hígado. Las reservas de glucógeno hepático proporcionan parte de esta glucosa; la conversión de lactato, alanina, y glicerol a glucosa constituyen el resto. La regulación dominante de la *glucogenólisis* y *gluconeogénesis* hepáticas depende principalmente de hormonas de los islotes pancreáticos como *insulina* y *glucagón*. La insulina inhibe la producción de glucosa hepática y la reducción de las concentraciones de insulina circulante en el periodo que sigue a la absorción de alimentos (ayuno) favorecen las elevadas tasas de liberación de glucosa. El glucagón mantiene la concentración de glucosa en sangre en intervalos fisiológicos en ausencia de carbohidratos exógenos (a lo largo de la noche y entre las comidas) mediante la estimulación de la gluconeogénesis y glucogenólisis por el hígado. El *consumo de alimentos* estimula la secreción de insulina, la absorción de nutrientes y la elevación de glucosa en sangre; la insulina favorece el anabolismo de glucosa, lípidos y proteínas (figura 43-1*B*). Se hace énfasis en la participación central de la insulina en el metabolismo de la glucosa por el hecho de que todas las formas de diabetes del ser humano tienen una raíz que causa anomalías en la secreción o acción de la insulina.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa se controlan principalmente por la función de las células β del páncreas. Es necesaria la elevación en las concentraciones de glucosa sanguínea para la liberación de insulina por arriba de cifras basales; otros estímulos son relativamente ineficaces cuando la glucosa plasmática se encuentra en el intervalo de ayuno (4.4 a 5.5 mmol u 80 a 100 mg/100 ml). Los otros estímulos mencionados incluyen sustratos de nutrientes, *hormonas insulinotrópicas* liberadas por el tubo digestivo y vías neurales del sistema nervioso autónomo. La estimulación nerviosa puede causar cierto incremento en la secreción de insulina antes del consumo de alimentos. La estimulación nerviosa de la secreción de insulina ocurre a través de los alimentos y contribuye de manera significativa a la tolerancia de la glucosa. La llegada del quimo alimentario al intestino ocasiona la liberación de péptidos insulinotrópicos provenientes de células endocrinas especializadas en la mucosa intestinal. El polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) y el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) que en conjunto se conocen como *incretinas*, son hormonas intestinales esenciales que contribuyen a la *tolerancia a la glucosa*. Se secretan en proporción con la carga de nutrientes ingerida y transfieren

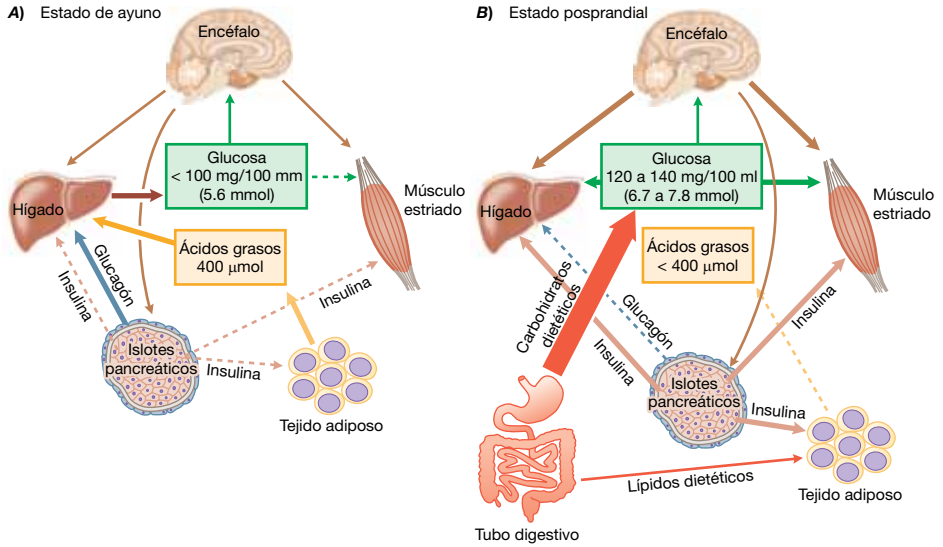


Figura 43-1 *Insulina, glucagón y homeostasis de la glucosa.* ***A*) Estado de ayuno.** En seres humanos sanos, las concentraciones plasmáticas de glucosa se conservan en el intervalo de 4.4 a 5 mmol y los ácidos grasos cerca de 400 µmol. En ausencia de absorción de nutrientes del tubo digestivo, la glucosa proviene principalmente del hígado y los ácidos grasos del tejido adiposo. Con el ayuno, las concentraciones plasmáticas de insulina son bajas y se elevan las concentraciones plasmáticas de glucagón, lo que contribuye al incremento de la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis; las bajas concentraciones de insulina también liberan a los adipocitos de la inhibición, lo que incrementa la lipogénesis. La mayor parte de los tejidos oxidan principalmente ácidos grasos durante el ayuno, conservando la glucosa para el uso del sistema nervioso central. ***B*) Estado posprandial.** Durante la alimentación, la absorción de nutrientes causa incremento en la glucosa plasmática, lo que da origen a la liberación de incretinas del intestino y a la producción de estímulos neurales que favorecen la secreción de insulina. Bajo el control de insulina, el hígado, músculo estriado y tejido adiposo captan de manera activa la glucosa. Se inhibe la producción hepática de glucosa y la lipólisis y se incrementa la oxidación total de glucosa corporal. El encéfalo percibe las concentraciones plasmáticas de glucosa y proporcionan los estímulos reguladores que contribuyen a satisfacer la homeostasis. El *grosor de las flechas* refleja la intensidad relativa de la acción; las *líneas punteadas* indican poca o ninguna actividad.

esta información a los islotes del páncreas como parte del mecanismo de retroalimentación que permite una respuesta apropiada de insulina para el consumo de alimentos. La tasa de secreción de insulina en seres humanos sanos es más elevada en la fase digestiva inicial de los alimentos, precediendo y limitando el pico máximo de glucosa en sangre. Este patrón de secreción previa de insulina es una característica esencial de la tolerancia normal a la glucosa. Un reto para el tratamiento exitoso con insulina en pacientes diabéticos es encontrar la forma de reproducir este patrón.

El incremento de las concentraciones circulantes de insulina reduce la glucosa sanguínea al inhibir la producción de glucosa hepática y el estimular la recaptación y metabolismo de glucosa por el tejido muscular y adiposo. La producción de glucosa se inhibe a una cifra cercana a la mitad del máximo por una concentración de insulina cercana a 120 pmol/L, mientras que la utilización de glucosa se estimula a la mitad de la cifra máxima con cifras cercanas a 300 pmol/L. Algunos de los efectos de la insulina en el hígado ocurren con rapidez, en los primeros 20 min del consumo de alimentos, mientras que la estimulación de la captación periférica de glucosa puede requerir hasta 1 h para alcanzar tasas significativas. La insulina tiene un efecto potente para reducir la lipólisis de los adipocitos, principalmente a través de la inhibición de la lipasa sensible a hormonas, o con un incremento en el almacenamiento de lípidos al favorecer la síntesis de lipoproteína lipasa y la captación de glucosa por los adipocitos o ambas situaciones. La insulina también estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibe el desdoblamiento de proteínas en el músculo y en otros tejidos.

Las reservas limitadas de glucógeno en el músculo estriado se movilizan al inicio de la actividad, pero la mayor parte de la glucosa para sostener el ejercicio proviene de gluconeogénesis hepática. La regulación dominante de la producción de glucosa hepática durante el ejercicio proviene de la epinefrina y norepinefrina. Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis y gluconeogénesis, inhiben la secreción de insulina e incrementan la liberación de glucagón, y todos estos factores contribuyen al incremento de la producción hepática de glucosa. Además, las catecolaminas favorecen la lipólisis, la liberación y oxidación de ácidos grasos en el músculo en ejercicio y la producción de glicerol para gluconeogénesis hepática.

FISIOLOGÍA Y SECRECIÓN DE INSULINA POR LOS ISLOTES PANCREÁTICOS. Los islotes pancreáticos comprenden 1 a 2% del volumen pancreático. Los islotes pancreáticos son órganos minúsculos muy inervados y muy vascularizados que contienen cinco tipos de células endocrinas: *células α*, que secretan *glucagón*, *células β*, que secretan *insulina*, *células δ* que secretan *somatostatina*, las células que secretan *polipéptido pancreático* y las *células ε* que secretan *grelina*.

Al inicio, la insulina se sintetiza como una sola cadena polipeptídica, la *preproinsulina* (110 aminoácidos), que es procesada en primer lugar a *proinsulina* y después a *insulina* y *péptido C* (figura 43-2). Éste es un proceso muy complejo y muy regulado que involucra al complejo de Golgi, el retículo endoplásmico y los gránulos secretores de las células β. Los gránulos secretores son decisivos para desplazar la insulina a la superficie de la célula para su exocitosis y para el desdoblamiento y procesamiento de la prohormona a fin de obtener los productos finales de secreción, insulina y péptido C. Se secretan de manera simultánea cantidades y equimolares de insulina y péptido C (31 aminoácidos). La insulina tiene una semivida de 5 a 6 min por una amplia eliminación hepática. En cambio, el péptido C no tiene función fisiológica conocida o receptor y tiene una semivida cercana a 30 min. El péptido C es útil en la valoración de la secreción de las células β y para establecer la diferencia entre hiperinsulinismo endógeno y exógeno (p. ej., en la valoración de hipoglucemia inducida por insulina). Las células β también sintetizan y secretan polipéptido amiloide de los islotes (IAPP, *islet amyloid polypeptide*) o *amilina*, un péptido de 37 aminoácidos. La IAPP influye en la motilidad GI y acelera la absorción de glucosa. La pramlintida es un fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes, el cual simula la acción del IAPP.

La secreción de insulina se encuentra muy regulada para proporcionar concentraciones estables de glucosa en sangre durante los periodos de ayuno y de alimentación. Esta regulación se logra por la interacción coordinada de diversos nutrientes, hormonas GI, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo. La glucosa, aminoácidos (arginina, etc.), ácidos grasos y cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina. La glucosa es el principal secretagogo de insulina y la secreción de insulina se encuentra estrechamente acoplada con la concentración extracelular de glucosa. La secreción de insulina es mucho más alta cuando la misma cantidad de glucosa se suministra por vía oral en comparación con la vía intravenosa (efecto de las incretinas). Los islotes están muy inervados por fibras adrenérgicas y colinérgicas. La estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 inhibe la secreción de insulina, mientras que los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y la estimulación vagal incrementan su liberación. En términos generales, cualquier alteración que active la rama simpática del sistema nervioso autónomo (como hipoxia, hipoglucemia, ejercicio, hipotermia, cirugía o quemaduras graves) suprime la secreción de insulina mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2. El glucagón y la somatostatina inhiben la secreción de insulina.

Los eventos moleculares que controlan la secreción de insulina estimulada por glucosa inician con el transporte de glucosa al interior de la célula β a través de GLUT, en una molécula que actúa en la transportación facilitada

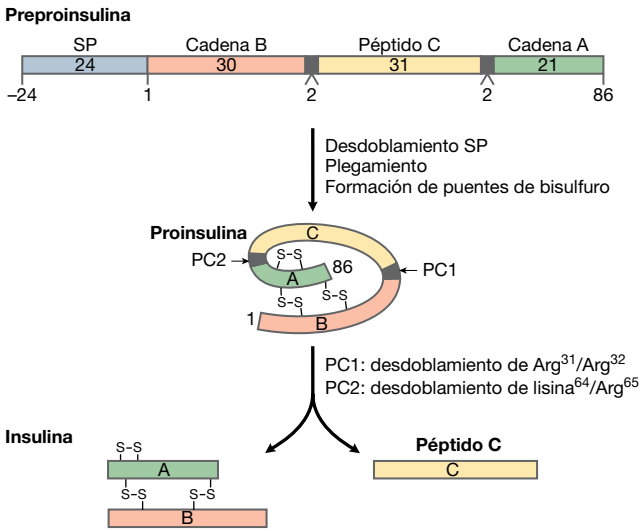


Figura 43-2 *Síntesis y procesamiento de insulina.* El péptido inicial, la preproinsulina (110 aminoácidos) consiste de un péptido señalizador (SP), cadena B, péptido C y cadena A. El SP es desdoblado y se forman puentes de disulfuro conforme se pliega la proinsulina. Dos convertasas de la prohormona, PC1 y PC2, desdoblan la proinsulina a insulina, péptido C y dos dipéptidos. La insulina y el péptido C se almacenan en gránulos y se secretan en forma simultánea en cantidades equimolares.

de glucosa al interior de la célula, principalmente por GLUT1 en los linfocitos β del ser humano (figura 43-3). Después de la entrada a la célula β, la glucosa es fosforilada con rapidez por acción de la glucocinasa (GK; hexocinasa IV); esta fosforilación es un paso limitante de la velocidad del metabolismo de la glucosa en la célula β. La afinidad distintiva de la glucocinasa para la glucosa ocasiona un incremento notable en el metabolismo de la glucosa en el intervalo de 5 a 10 mmol de glucosa, donde la secreción estimulada de insulina por la glucosa es más pronunciada. La glucosa-6-fosfato producida por la actividad de la glucocinasa entra a la vía glucolítica, produciendo cambios en el NADPH y en la razón de ADP/ATP. La elevación de ATP inhibe un conducto de K^+ sensible al ATP (conducto de K_{ATP}), lo que ocasiona despolarización de la membrana. Este conducto heteromérico de KATP consiste en un conducto de K^+ rectificador interno (Kir 6.2) y una proteína estrechamente relacionada conocida como receptor de sulfonilureas (SUR, *sulfonylurea receptor*). Las mutaciones en el conducto KATP explican algunas variantes de diabetes o hipoglucemia neonatales. La despolarización de la membrana ocasiona abertura de los conductos de Ca^{2+} dependientes del voltaje e incremento en el Ca^{2+} intracelular, lo que ocasiona exocitosis de las vesículas en las que se almacena la insulina. Estos eventos intracelulares son modulados por cambios en la producción de cAMP, el metabolismo de aminoácidos y la concentración de los factores de transcripción. Las GPCR para glucagón, GIP y GLP-1 se acoplan con G_s para estimular la adenilato ciclasa y la secreción de insulina; los receptores para somatostatina y los agonistas adrenérgicos α_2 se acoplan con G_i para reducir la producción celular de cAMP y la secreción.

Las células α del páncreas secretan glucagón, principalmente en respuesta a la hipoglucemia. La biosíntesis del glucagón inicia con *preproglucagón*, el cual se procesa en forma específica en la célula a través de varios péptidos con actividad biológica como el glucagón, GLP-1 y péptido 2 *similar* al glucagón (GLP-2) (figura 43-9). *En términos generales, la secreción de insulina y glucagón se regulan en forma recíproca; esto es, el agente o proceso que estimula la secreción de insulina inhibe la secreción de glucagón. Notables excepciones son la arginina y somatostatina: la arginina causa estimulación y la somatostatina inhibe la secreción de ambas hormonas*.

ACCIÓN DE LA INSULINA. El receptor de insulina se expresa prácticamente en todos los tipos de células de mamíferos. Los tejidos que son críticos para la regulación de la glucosa sanguínea incluyen el hígado, músculo estriado, grasa (figura 43-1) y regiones específicas del encéfalo y de los islotes pancreáticos. Las acciones de la insulina son anabólicas y la señalización de dicha hormona es fundamental para favorecer la captación, uso y almacenamiento de los principales nutrientes: glucosa, lípidos y aminoácidos. La insulina estimula la glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas y también inhibe el catabolismo de estos compuestos. Al nivel celular, la insulina estimula el transporte

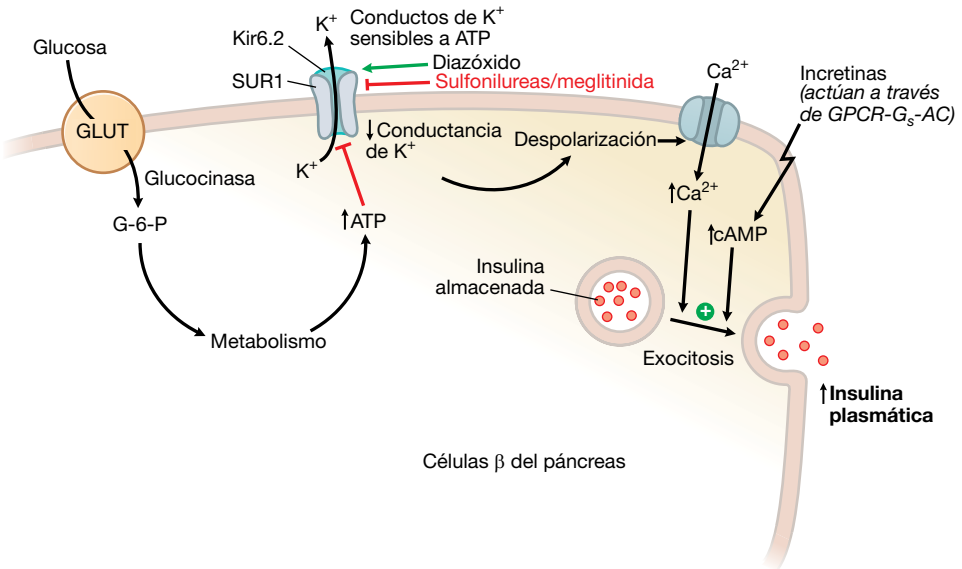


Figura 43-3 *Regulación de la secreción de insulina por las células β del páncreas.* Las células β del páncreas en estado de reposo (glucemia en ayuno) se encuentran en estado de hiperpolarización. La glucosa entra a través de transportadores GLUT (principalmente GLUT1 en seres humanos, GLUT2 en roedores), se metaboliza e incrementa el ATP celular, lo que reduce la conductancia de K^+ a través de los conductos de K_{ATP}; la disminución de la conductancia de K^+ ocasiona despolarización, lo que causa exocitosis dependientes de Ca^{2+} de la insulina almacenada. El conducto de K_{ATP}, con la subunidad es SUR1 y Kir 6.2, son el sitio de acción de diversas clases de fármacos: el ATP se une a Kir 6.2 y la LVP; las sulfonilureas y las meglitinidas se unen a SUR1 y lo inhiben; los tres fármacos favorecen la secreción de insulina. El diazóxido y ADP-M Fe^{2+} (ATP bajo) se unen a SUR1 y lo activan, con lo que se inhibe la secreción de insulina. Las incretinas favorecen la secreción de insulina.

de sustratos y de iones al interior de las células, favorece la translocación de proteínas entre compartimientos celulares, regula la acción de enzimas específicas y controla la transcripción génica y traducción del mRNA. Algunos efectos de la insulina (p. ej., activación de la glucosa y sistema de transporte de iones, fosforilación o desfosforilación de enzimas específicas) ocurre en términos de segundos o minutos; otros efectos (p. ej., aquellos que favorecen la síntesis de proteínas y regulan la transcripción génica y proliferación celular) se manifiestan en minutos a horas o días. Los efectos de la insulina en la proliferación y diferenciación celulares ocurren a lo largo de días.

RECEPTOR DE INSULINA. La acción de la insulina se transmite a través de un receptor de tirosina cinasa que contiene similitud funcional con el *receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)*. El receptor de insulina está compuesto por dímeros de subunidades α/β que son productos de un solo gen; los primeros se unen por enlaces de membrana para formar una glucoproteína heterotetramérica compuesta por dos subunidades α extracelulares y dos subunidades β que abarcan la membrana (figura 43-4). El número de receptores varía de 40 por célula en los eritrocitos a 300 000 por célula en los adipocitos y hepatocitos.

Las subunidades α inhiben la actividad intrínseca de tirosina cinasa de las subunidades β. La unión de insulina a las subunidades α libera esta inhibición y permite la transfosforilación de una subunidad β por otra y la autofosforilación en sitios específicos de una región de yuxtamembrana a la cola intracelular del receptor. La activación del receptor

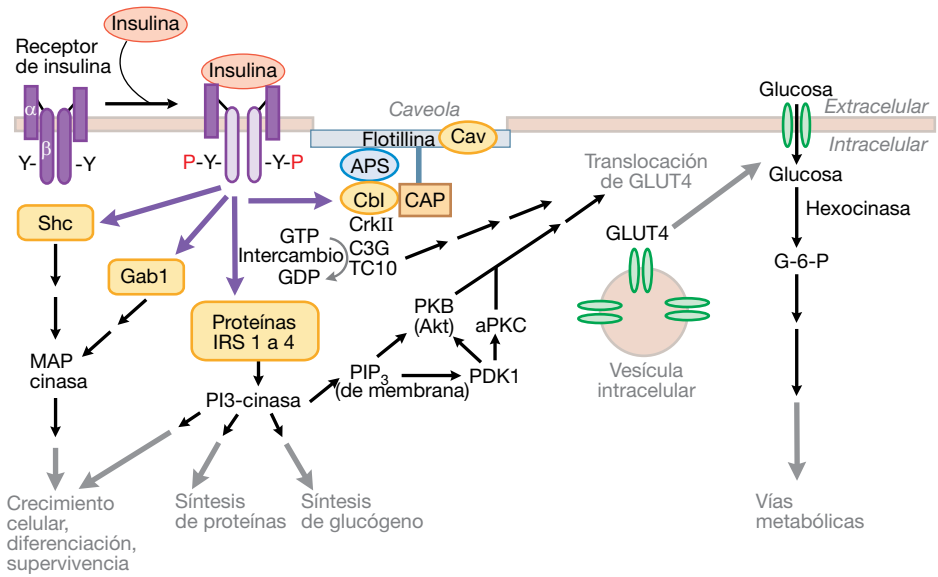


Figura 43-4 *Vías de señalización de la insulina.* La unión de la insulina con su receptor de membrana plasmática activa una serie de eventos de señalización. La unión de la insulina activa la actividad intrínseca de tirosina cinasa del dímero receptor, dando origen a la fosforilación de tirosina (Y-P) de las subunidades β y un pequeño número de sustratos específicos (*formas de color amarillo*): las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS), Gab-1 y SHC; en la membrana, el receptor caveolar de insulina fosforila la caveolina (Cav), APS y Cbl. Estas proteínas con fosforilación de tirosina interactúan con cascadas de señalización a través de los dominios SH2 y SH3 para mediar los efectos de la insulina, con efectos específicos como consecuencia de cada vía. En los tejidos efectores, como el músculo estriado y los adipocitos, un evento clave es la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática; esta translocación es estimulada por vías caveolar y no caveolar. En la vía no caveolar, la activación de PI3K es crucial y participan PKB/Akt (que se encuentra unida a la membrana a través de PIP3), una forma típica de PKC o ambas. En la vía caveolar, la proteína flotillina localiza el complejo de señalización a la caveola; la vía de señalización implica una serie de interacciones con los dominios SH2 que se añaden a la proteína adaptadora CrkII, el dinucleótido de Godina que intercambia la proteína C3G, y una pequeña proteína transportadora de GTP, que se conoce como TC10. La vía se desactiva por fosfatasas específicas de fosfoproteínas (p. ej., PTB1B). Además de las acciones mostradas, la insulina también estimula la Na^+,K^+,ATPasa de la membrana plasmática por un mecanismo que aún no se ha dilucidado; el resultado es el incremento en la actividad de bomba y la acumulación neta de K^+ en la célula. Abreviaturas: APS, proteína adaptadora con dominios PH y SH2; CAP, proteína asociada a Cbl; CrkII, regulador del virus de tumor de pollo de cinasa II; GLUT4, transportador 4 de glucosa; Gab-1, transportador relacionado con Grb-2; MAP cinasa, cinasa de proteína activada por mitógeno; PDK, cinasa dependiente de fosfoinositida; PI3 cinasa, fosfatidilinositol-3-cinasa; PIP3, fosfatidilinositol trisfosfato; PKB, proteína cinasa B (también conocida como Akt); aPKC, isoforma atípica de la proteína cinasa C; Y, residuo de tirosina; Y-P, residuo de tirosina fosforilado.

de insulina inicia la señalización mediante la fosforilación de un grupo de proteínas intracelulares como los sustratos para los receptores de insulina (IRS) y proteínas que contienen homología 2 con Src (Shc). Los IRS interactúan con los receptores que amplifican y extienden la cascada de señalización.

La acción de la insulina en el transporte de glucosa depende de la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). La PI3K se activa por interacción con proteínas IRS y genera fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) el cual regula la localización y actividad de varias cinasas, incluida Akt, isoformas atípicas de la proteína cinasa C (PKC ζ y λ/τ) y el blanco de la rapamicina para mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). La isoforma Akt2 parece controlar los pasos subsiguientes que son importantes para la captación de glucosa en el músculo estriado y en el tejido adiposo y para regular la producción de glucosa en el hígado. Los sustratos Akt2 coordinan la translocación del transportador 4 de la glucosa (GLUT4) hacia la membrana plasmática a través de un proceso que involucra la remodelación de la actina y de otros sistemas de tráfico en la membrana. La acción de pequeñas proteínas G, como Rac y TC10, también se han implicado en la remodelación de actina, que es necesaria para la translocación de GLUT4. GLUT4 se expresa en tejidos que responden a la insulina, como músculo estriado y tejido adiposo. En estado basal, la mayor parte de GLUT4 reside en el espacio intracelular; después de la activación de los receptores de insulina, GLUT4 se desplaza con rapidez y en abundancia hacia la membrana plasmática, donde facilita el transporte de glucosa al interior de la célula desde la circulación. La señalización de la insulina también reduce la endocitosis de GLUT4, incrementando el tiempo de residencia de la proteína en la membrana plasmática. Después de la difusión facilitada al interior de las células siguiendo un gradiente de concentración, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por acción de la hexocinasa. La hexocinasa II se encuentra asociada con GLUT4 en el músculo estriado y cardiaco y en el tejido adiposo. Al igual que GLUT4, la hexocinasa II es regulada por transcripción a través de la insulina. La glucosa-6-fosfato puede isomerizarse a glucosa-1-fosfato y almacenarse en forma de glucógeno (la insulina incrementa la actividad de la sintasa de glucógeno); la glucosa-6-fosfato puede entrar a la vía glucolítica (a través de la producción de ATP) y a la vía de las pentosas.

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Las categorías amplias de la homeostasis de la glucosa, definidas por la glucemia en ayuno o por la concentración de glucosa después que la administración de glucosa oral incluyen:

- Homeostasis normal de la glucosa: glucosa plasmática en ayuno < 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml).
- Intolerancia la glucosa en ayuno (IFG, *impaired fasting glucose*): 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 ml).
- Intolerancia a la glucosa (IGT, *impaired glucose tolerance*): concentraciones de glucosa entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 a 199 mg/100 ml) 120 min después de la ingestión de 75 g de solución líquida de glucosa.
- Diabetes mellitus (cuadro 43-1).

La *American Diabetes Association* (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han adoptado los criterios para el diagnóstico de diabetes con base en la glucemia en ayuno, las concentraciones de glucosa después de la administración de glucosa oral o la concentración de hemoglobina A1C (HbA_{1c}). La exposición de proteínas a concentraciones elevadas de glucosa produce glucosilación no enzimática de las proteínas, incluida la hemoglobina. Así, la concentración de HbA_{1c} representa la medición de la concentración promedio de glucosa a la cual se ha expuesto la hemoglobina (cuadro 43-1). Los criterios diagnósticos han cambiado en fechas recientes para incluir un valor de $HbA_{1c} \geq 6.5\%$. La intolerancia a

Cuadro 43-1

Criterios para el diagnóstico de diabetes.

- Síntomas de diabetes más una medición de glucosa en sangre en una muestra aleatoria ≥ 11.1 mmol (200 mg/100 ml)[a] o
- Glucosa plasmática en ayuno ≥ 7.0 mmol (126 mg/100 ml)[b] o
- Glucosa plasmática a las 2 h con cifras ≥ 11.1 mmol (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa[c]
- $HbA_{1c} \geq 6.5\%$

[a] Una muestra aleatoria se define como aquella que no toma en consideración el tiempo desde el último consumo de alimentos.
[b] Ayuno se define como la ausencia de consumo calórico por al menos 8 h.
[c] La prueba debe realizarse utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; esta prueba no se recomienda para estudios clínicos habituales.
Nota: *en ausencia de datos inequívocos de hiperglucemia y descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse mediante repetición de pruebas en un día diferente.*
Adaptado de Diabetes Care, 2010;33:S62-S69.

la glucosa en ayuno (IFG) y la afectación de tolerancia a la glucosa (IGT) o una cifra de HbA_{1c} de 5.7 a 6.4% incrementan de manera notable el riesgo de progresar a diabetes tipo 2 y se asocia con incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Las cuatro categorías de la diabetes incluyen la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otras formas de diabetes y la diabetes gestacional (cuadro 43-2). Aunque la hiperglucemia es común a todas las formas de diabetes, el mecanismo patógeno que ocasiona diabetes es bastante diferente.

DETECCIÓN PARA LA DIABETES Y CATEGORÍAS DE INCREMENTO EN EL RIESGO DE DIABETES. Muchos individuos con diabetes tipo 2 se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico y a menudo se encuentra diabetes en las pruebas de sangre rutinarias realizadas por situaciones no relacionadas con la glucosa. Las recomendaciones de la ADA incluyen la detección amplia para la diabetes tipo 2 de los individuos con las siguientes características:

- > 45 años de edad, o
- Índice de masa corporal > 25 kg/m^2 con uno de los siguientes factores de riesgo adicional: hipertensión, bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, antecedentes heredofamiliares de diabetes tipo 2, grupo étnico de alto riesgo (estadounidenses de raza negra, latinoamericanos, nativos estadounidenses, individuos descendientes de asiáticos o habitantes de las islas del Pacífico), resultados anormales en las pruebas de

Cuadro 43-2

Diferentes formas de diabetes mellitus.

I. Diabetes tipo 1 por destrucción de células β, que por lo general ocasiona deficiencia absoluta de insulina.
   A. Mediada por mecanismos inmunitarios.
   B. Idiopática.
II. Diabetes tipo 2 (puede variar desde resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina hasta defectos predominantemente en la secreción de insulina con resistencia a la insulina).
III. Otros tipos específicos de diabetes.
   A. Defectos genéticos de la función de las células β caracterizados por mutaciones en:
      1. Factor de transcripción nuclear 4α de los hepatocitos (MODY 1).
      2. Glucocinasa (MODY 2).
      3. HNF-1α (MODY 3).
      4. Factor 1 promotor de la insulina (IPF-1; MODY 4).
      5. HNF-1β (MODY 5).
      6. NeuroD1 (MODY 6).
      7. DNA mitocondrial.
      8. Subunidades de los conductos de K^+ sensibles a ATP.
      9. Secuencia de conversión de proinsulina o insulina.
   B. Defectos genéticos en la acción de la insulina.
      1. Resistencia a la insulina tipo A.
      2. Leprechaunismo.
      3. Síndrome de Rabson-Mendenhall.
      4. Síndrome de lipodistrofia.
   C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, enfermedad pancreática fibrocalculosa, mutaciones en la carboxil éster lipasa.
   D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma.
   E. Inducida por fármacos o por productos químicos (piriminil (un raticida); cuadro 43-3.
   F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus.
   G. Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismos inmunitarios: síndrome de "persona rígida", síndrome de anticuerpos contra los receptores de insulina.
   H. Otros síndromes genéticos que en ocasiones están relacionados con diabetes: síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi.
IV. Diabetes mellitus gestacional.

MODY, diabetes hereditaria juvenil de tipo 2.

Tomado de: Copyright 2010 American Diabetes Association. De Diabetes Care, 2010;33(suppl 1):S62. Reimpreso con autorización de The American Diabetes Association.

glucosa (IFG, IGT, HbA_{1c} de 5.7 a 6.4%), enfermedad cardiovascular y mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos o aquellas que con anterioridad hayan tenido un producto macroscópico.

El diagnóstico y tratamiento tempranos de la diabetes tipo 2 debe retrasar las complicaciones relacionadas con la diabetes y reducir la carga de la enfermedad. Son eficaces varias intervenciones que incluyen el tratamiento farmacológico y las modificaciones del estilo de vida.

PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 1. La diabetes tipo 1 representa 5 a 10% de los casos de diabetes y es consecuencia de la destrucción por mecanismos autoinmunitarios de las células β de los islotes, lo que ocasiona deficiencia total o casi total de insulina. La terminología previa incluía el término diabetes mellitus juvenil o diabetes mellitus dependiente de insulina. La diabetes tipo 1 es consecuencia de la destrucción autoinmunitaria de las células β de los islotes y puede ocurrir a cualquier edad. Los individuos con diabetes tipo 1 y sus familiares tienen incremento en la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias como enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto, anemia perniciosa, vitiligo y esprue celiaco. La concordancia de la diabetes tipo 1 en mellizos idénticos es de 40 a 60%, lo que indica un componente genético significativo. El principal riesgo genético (40 a 50%) es conferido por genes de HLA clase II que codifican HLA-DR y HLA-DQ (y tal vez los genes con *locus* HLA). Sin embargo, existe una interacción crítica clara de los factores genéticos y agentes ambientales o infecciosos. La mayor parte de los individuos con diabetes tipo 1 (alrededor de 75%) no tienen un miembro de la familia con diabetes tipo 1 y los genes confieren susceptibilidad genética que se encuentra en una proporción significativa de la población no diabética.

Los individuos con susceptibilidad genética parecen tener un número normal o masa de células β hasta que se desarrolle una respuesta autoinmunitaria e inicia la pérdida de células β. Se desconoce cuál es el estímulo desencadenante para el proceso autoinmunitario, pero la mayor parte de los autores menciona la exposición a virus (enterovirus, etc.) u otros agentes ambientales ubicuos. La destrucción de las células β corresponde a una respuesta inmunitaria celular y existe evidencia de que la infiltración de células produce agentes inflamatorios locales como TNF-α, IFN-γ e IL-1, todos los cuales ocasionan destrucción de las células β. La destrucción de las células β ocurre a lo largo de un periodo de meses o años y cuando se destruyen más de 80% de las células β, sobreviene hiperglucemia y se establece el diagnóstico clínico de diabetes tipo 1. La mayor parte de los pacientes reportan varias semanas de poliuria, polidipsia, fatiga y a menudo pérdida de peso súbita y significativa. Algunos adultos con fenotipo de diabetes tipo 2 (obesos, que no requieren insulina al inicio) tienen autoanticuerpos contra las células de los islotes, lo que sugiere destrucción de las células β mediada por una respuesta autoinmunitaria y que se diagnostica con una diabetes autoinmunitaria latente de los adultos (LADA, *latent-autoimmune diabetes of adults*).

PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 2. El trastorno es mejor conocido como síndrome heterogéneo de alteración de la homeostasis de la glucosa asociada con alteración de la secreción y acción de la insulina. El sobrepeso o la obesidad a menudo se correlacionan con la diabetes tipo 2 que ocurre en casi 80% de los individuos afectados. Para la gran mayoría de las personas que desarrollan diabetes tipo 2, no existe un incidente desencadenante claro; más bien, el trastorno parece desarrollarse de manera gradual a lo largo de años con progresión a través de etapas identificables como prediabetes. La diabetes tipo 2 sobreviene cuando hay una acción insuficiente de la insulina para conservar las concentraciones plasmáticas de glucosa en el intervalo normal. La acción de la insulina corresponde al efecto compuesto de las concentraciones de insulina plasmática (que depende de la función de las células β de los islotes) y la sensibilidad de la insulina sobre los tejidos efectores (hígado, músculo estriado, tejido adiposo). Estos sitios de regulación se afectan en grados variables en pacientes con diabetes tipo 2 (figura 43-5). Las causas de la diabetes tipo 2 tienen un fuerte componente genético. Es un trastorno hereditario con un incremento relativo en el riesgo de cuatro veces para personas que tienen un padre o hermano diabético y un incremento de seis veces si ambos padres tienen diabetes tipo 2. Aunque se han identificado más de 20 *locus* genéticos con asociaciones claras con la diabetes tipo dos mediante estudios de sucesión genómica amplia, la contribución de cada uno de estos *locus* es relativamente pequeña.

Alteración de la función de las células β. En personas con diabetes tipo 2, la sensibilidad de las células β la glucosa se ve afectada y existe también pérdida de la respuesta a otros estímulos como hormonas gastrointestinales insulinotrópicas y señalización neural. Esto ocasiona retraso en la secreción de cantidades insuficientes de insulina, lo que permite que la glucosa sanguínea se eleve de manera espectacular después de las comidas y que existan fallas para restringir la liberación de glucosa hepática durante el ayuno. La más absoluta de células β también se reduce en gran medida en individuos con diabetes tipo 2. La reducción progresiva de la masa y función de las células β explica la evolución de la diabetes tipo 2 en la mayor parte de los pacientes, quienes requieren un tratamiento cada vez más intensivo para mantener el control de la glucosa.

Los pacientes con diabetes tipo 2 a menudo tienen elevación de las concentraciones de insulina en ayuno, un resultado de sus concentraciones de glucosa en ayuno más elevadas y de la resistencia a la insulina. Otro factor que contribuye a las concentraciones aparentemente elevadas de insulina en etapas tempranas de la enfermedad es la presencia de cantidades crecientes de proinsulina. La proinsulina, el precursor de la insulina, se procesa de manera ineficaz en los islotes de los individuos diabéticos. Los individuos sanos tienen sólo 2 a 4% de la insulina total circulante en forma de proinsulina, mientras que los individuos con diabetes tipo 2 pueden tener 10 a 20% de la insulina plasmática medible en forma de proinsulina. Esta molécula tiene un efecto considerablemente menor para reducir la glucemia en comparación con la insulina.

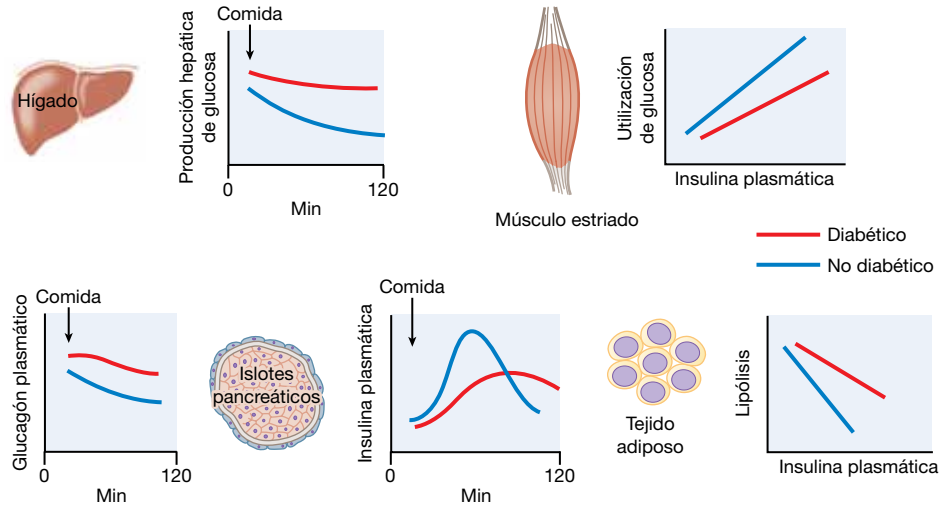


Figura 43-5 *Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.* Los gráficos muestran los datos de individuos diabéticos (——) y no diabéticos (——), comparando la secreción de insulina y glucagón posprandial y la producción hepática de glucosa así como la sensibilidad del músculo a la glucosa y la lipólisis de los adipocitos por acción de la insulina.

Resistencia a la insulina. La *sensibilidad a la insulina* se mide como la cantidad de glucosa eliminada de la sangre en respuesta a una dosis de insulina. La incapacidad de cantidades normales de insulina para desencadenar la respuesta esperada se conoce como *resistencia a la insulina.* Existe una variabilidad inherente de sensibilidad a la insulina entre las diferentes células, tejidos e individuos. La sensibilidad a la insulina se ve afectada por diversos factores que incluyen edad, peso corporal, nivel de actividad física, enfermedad y medicamentos. Sin embargo, las personas con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa tienen una respuesta reducida a la insulina y pueden diferenciarse fácilmente de los grupos con tolerancia normal a la glucosa.

Los tejidos con mayor respuesta a la insulina son el músculo estriado, tejido adiposo e hígado. La resistencia a la insulina en músculo y grasa por lo general se caracterizan por disminución en el transporte de glucosa desde la circulación. La resistencia hepática a la insulina suele conducirse como una menor capacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa. La resistencia a la insulina en los adipocitos causa incremento en las tasas de lipólisis y liberación de ácidos grasos hacia la circulación, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina en el hígado y músculo, favorecer la esteatosis hepática y dislipidemia. La sensibilidad de los seres humanos a los efectos de la administración de insulina tiene una relación inversa con la cantidad de grasa almacenada en la cavidad abdominal; mayor adiposidad visceral ocasiona mayor resistencia a la insulina. Los lípidos intracelulares o los productos de degradación pueden tener un efecto directo para impedir la señalización de la insulina. El aumento en la acumulación de tejido adiposo, visceral o de otro tipo a menudo es infiltrado con macrófagos y pueden tornarse un sitio de inflamación crónica. Las adipocitocinas, secretadas por los adipocitos y células inmunitarias, lo que incluye TNF-α, IL-6, resistina y proteína 4 transportadora de retinol también puede causar resistencia sistémica a la insulina.

Las personas sedentarias son más resistentes a la insulina que las activas y el entrenamiento físico puede mejorar la sensibilidad a la insulina. La actividad física puede disminuir el riesgo de desarrollar diabetes y mejorar el control glucémico en personas con diabetes. La resistencia a la insulina es más común en personas de edad avanzada; en la población la sensibilidad de la insulina disminuye de manera lineal con el avance de la edad. Al nivel celular, la resistencia a la insulina implica la aceptación de pasos en la cascada del receptor de tirosina cinasa de insulina a la translocación de los transportadores GLUT4, pero los mecanismos moleculares no se han definido por completo. Se han descubierto más de 75 mutaciones diferentes en el receptor de insulina, la mayor parte de las cuales causan alteración significativa en la acción de la insulina. Estas mutaciones afectan el número de receptores de la insulina, su desplazamiento desde y hacia la membrana plasmática, su unión y fosforilación. Las mutaciones que involucran los dominios de fijación de la insulina en la cadena α extracelular causan los síndromes más graves. La sensibilidad a la insulina se encuentra bajo control genético pero es poco claro si los individuos con resistencia a la insulina tienen mutaciones en componentes específicos de la cascada de señalización de la insulina o si tienen complementos de los receptores de señalización que operan a un intervalo más bajo de lo normal. Sin embargo, es aparente que la resistencia a la insulina en familias es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes.

Alteración de la regulación del metabolismo de glucosa hepática. En la diabetes tipo 2, la producción de glucosa hepática es excesiva en estado de ayuno y se suprime de manera inadecuada después de las comidas. La secreción anormal de

las hormonas de los islotes, tanto producción insuficiente de insulina como liberación excesiva de glucagón, explica una porción significativa de la alteración del metabolismo de la glucosa hepática en la diabetes tipo 2. El incremento de las concentraciones de glucagón, en especial en combinación con resistencia a la insulina hepática, puede ocasionar gluconeogénesis hepática excesiva y glucogenólisis, así como concentraciones anormalmente elevadas de glucosa en ayuno. En la diabetes tipo 2 el hígado es resistente a la acción de la insulina. Esto contribuye a menor potencia de la insulina para suprimir la producción de glucosa hepática y para favorecer la captación de glucosa hepática y síntesis de glucógeno después de las comidas. Pese a la ineficacia de la insulina sobre el metabolismo hepático de la glucosa, el efector mitógeno de dicha hormona en el hígado se conserva e incluso se acentúa con el hiperinsulinismo en ayuno. Esto contribuye a la esteatosis hepática y al empeoramiento adicional de la resistencia a la insulina.

PATOGÉNESIS DE OTRAS FORMAS DE DIABETES. La mutación en genes clave involucrados en la homeostasis de la glucosa causa diabetes monógena, que se hereda en forma autosómica dominante. Ésta se incluye en dos categorías amplías: diabetes de inicio en el periodo neonatal inmediato (< 6 meses de edad) y diabetes en niños o adultos. Algunas formas de diabetes neonatal son causadas por mutaciones en SUR o se acompaña de rectificación de los conductos de K^+ hacia el interior de la célula y mutaciones en el gen de la insulina. La diabetes monógena después del primer año de vida puede tener un aspecto clínico similar al de la diabetes tipo 1 o tipo 2. En otros casos, los individuos jóvenes (de la adolescencia a la edad adulta joven) pueden tener formas monógenas de diabetes conocidas como diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 (MODY). Desde el punto de vista del fenotipo, estos individuos no son obesos y no muestran resistencia a la insulina o bien, pueden presentar hiperglucemia leve. La causa más común son mutaciones en los factores de transcripción de los islotes o en la glucosidasa. La mayor parte de los individuos con MODY se tratan de manera muy similar a los individuos con diabetes tipo 2.

La diabetes también puede ser consecuencia de otros trastornos patológicos como acromegalia y enfermedad de Cushing (cuadro 43-2). Varios medicamentos pueden favorecer la hiperglucemia u ocasionar diabetes al afectar la secreción o acción de la insulina (cuadro 43-3).

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA DIABETES. La diabetes puede causar alteraciones metabólicas o complicaciones agudas, como trastornos metabólicos que pongan en riesgo la vida en el caso de la cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar. Estas alteraciones requieren hospitalización para la administración de insulina, rehidratación con soluciones intravenosas y vigilancia cuidadosa de los electrólitos y parámetros metabólicos. Las complicaciones crónicas de la diabetes más a menudo se dividen en complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las primeras ocurren sólo en individuos con diabetes e incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía. Las complicaciones macrovasculares ocurren más a menudo en individuos con diabetes pero no son específicas de la diabetes (p. ej., eventos relacionados con ateroesclerosis como infarto miocárdico y apoplejía). En Estados Unidos la diabetes es la principal causa de ceguera en adultos, es la principal razón para insuficiencia renal que requiera diálisis o trasplante renal y la principal causa de amputaciones de las extremidades inferiores por causa no traumática. Por fortuna, la mayor parte de estas complicaciones relacionadas con la diabetes pueden prevenirse, retrasarse o reducirse mediante la casi normalización de las concentraciones de glucosa en forma consistente. No está claro por completo de qué forma la hiperglucemia crónica causa tales complicaciones. Para las complicaciones microvasculares, la hipótesis

Cuadro 43-3

Algunos fármacos que pueden favorecer la hiperglucemia o hipoglucemia.

HIPERGLUCEMIA	HIPOGLUCEMIA
Glucocorticoides, T_3, T_4.	Agonistas β adrenérgicos, inhibidores de la ACE.
Antipsicóticos (atípicos, de otro tipo).	Etanol, cloruro de litio, teofilina.
Inhibidores de la proteasa, pentamidina.	Salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
Agonistas β adrenérgicos, epinefrina.	Pentamidina, bromocriptina, mebendazol.
Diuréticos (tiazídicos, de asa).	
Hidantoinatos (difenilhidantoinato, otros tipos).	
Opioides (fentanilo, morfina, otros).	
Diazóxido, ácido nicotínico.	
Interferones, anfotericina B.	
Acamprosato, basiliximab, asparaginasa.	

Para detalles adicionales, véase Murad M.H., Coto-Yglesias F., Wang A.T., et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia; a systematic review. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94:741-745.

actual es que la hiperglucemia ocasiona productos terminales de la glucosilación avanzada (AGE, *advanced glycosylation end*), incremento del metabolismo de glucosa a través de la vía del sorbitol, incremento en la formación de diacilglicerol que ocasiona activación de PKC e incremento en el flujo a través de la vía de las hexosas aminas. Los factores de crecimiento como factor de crecimiento endotelial vascular α puede participar en la retinopatía diabética y TGF-β en la nefropatía diabética.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO. Los objetivos del tratamiento para la diabetes son aliviar los síntomas relacionados con hiperglucemia (fatiga, poliuria, etc.) y evitar o reducir las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes.

El control glucémico se valora utilizando las mediciones a corto plazo (vigilancia por el propio paciente de las concentraciones de glucosa en sangre) y a largo plazo (HbA_{1c}, fructosamina). Al realizar las mediciones de la glucemia capilar, los pacientes valoran la glucosa en sangre capilar en forma regular (en ayuno, antes de los alimentos, en el periodo posprandial) y reportan estas cifras al equipo de tratamiento de la diabetes. La HbA_{1c} refleja el control glucémico en los tres meses previos; la albúmina glucosilada (fructosamina) es una medición del control glucémico en las dos semanas previas. El término *tratamiento amplio de la diabetes* describe el tratamiento óptimo, que implica más que el simple tratamiento de la glucosa e incluye medidas terapéuticas enérgicas para las anomalías en la presión arterial y en los lípidos y para la detección y tratamiento de las complicaciones relacionadas con la diabetes (figura 43-6). En el cuadro 43-4 se muestran los objetivos terapéuticos recomendados por la ADA para el tratamiento amplio de la diabetes para la glucosa, presión arterial y lípidos. Al final de este capítulo se muestra un resumen de los fármacos disponibles para el tratamiento de la diabetes (cuadro 43-8).

ASPECTOS NO FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES. Los pacientes con diabetes deben recibir educación sobre nutrición, ejercicio y fármacos dirigidos a reducir la glucosa plasmática. En la diabetes tipo 1, es muy importante hacer corresponder el consumo calórico con la dosis de insulina. En la diabetes tipo 2, la dieta se dirige a la pérdida de peso y a reducir la presión arterial y riesgo de ateroesclerosis. La cirugía bariátrica también mejora de manera notable en la tolerancia a la glucosa y puede evitar o corregir la diabetes tipo 2.

TRATAMIENTO CON INSULINA

La insulina es la base para el tratamiento de prácticamente todos los tipos de diabetes tipo 1 y tipo 2. La hormona puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. El tratamiento a largo plazo depende principalmente de la inyección subcutánea. La administración subcutánea de insulina administrada en la circulación periférica puede ocasionar una glucemia casi normal pero difiere de la secreción fisiológica de la insulina en dos formas principales:

- La cinética de absorción no reproduce la elevación y disminución rápida de la insulina endógena en respuesta a la glucosa después de la administración intravenosa u oral.
- La insulina inyectada se suministra en la circulación periférica en lugar de liberarse en la circulación portal. De esta forma, la concentración de insulina en sangre portal/periférica no es fisiológica, lo que puede alterar la influencia de insulina en los procesos metabólicos hepáticos.

PREPARACIÓN Y QUÍMICA DE LA INSULINA. La insulina humana, producida por tecnología de DNA recombinante, es soluble en solución acuosa. Las dosis y concentración de las preparaciones de insulina utilizadas en la clínica se

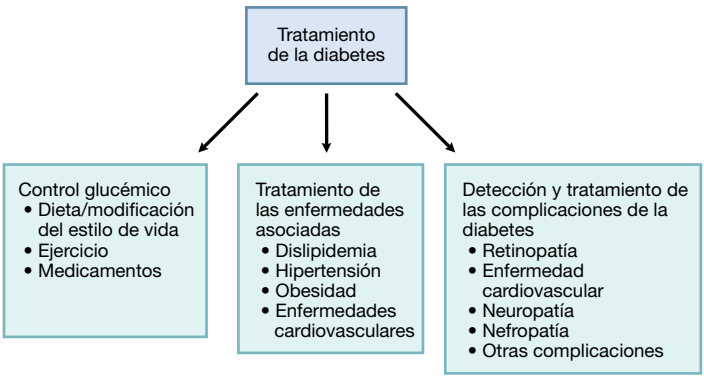


Figura 43-6 *Componentes del tratamiento amplio de la diabetes.*

Cuadro 43-4

Objetivos terapéuticos en diabetes.

ÍNDICE	OBJETIVO TERAPÉUTICO[a]
Control glucémico[b]	
HbA_{1c}	< 7.0%[c]
Glucosa plasmática capilar preprandiales	3.9 a 7.2 mmol/L (70 a 130 mg/dL)
Glucosa plasmática capilar máxima posprandial	10.0 mmol/L (< 180 mg/dL)[d]
Presión arterial	< 130/80
Lípidos[e]	
Lipoproteínas de baja densidad	< 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL)[f]
Lipoproteínas de alta densidad	> 1.1 mmol/L (> 40 mg/dL)[g]
Triglicéridos	< 1.7 mmol/L (< 150 mg/dL)

[a] Los objetivos deben individualizarse para cada paciente y pueden ser diferentes en ciertas poblaciones de pacientes.
[b] El objetivo terapéutico primario es HbA_{1c}
[c] Mientras que la ADA recomienda cifras de HbA_{1c} < 7.0%, en términos generales se recomienda el objetivo apropiado para el paciente individual con base en la edad, duración de la diabetes, esperanza de vida, otras enfermedades y patología cardiovascular.
[d] 1 o 2 h después de haber iniciado el consumo de alimentos.
[e] En orden decreciente de prioridades.
[f] En individuos con arteriopatía coronaria, el objetivo de LDL es < 1.8 mmol (70 mg/100 ml).
[g] Para mujeres, algunos autores sugieren el objetivo terapéutico de 0.25 mmol/L (10 mg/100 ml) más elevado.
Tomado de: Diabetes Care, 2010;33:S11.

expresan en unidades internacionales; 1 U de insulina se define como la cantidad necesaria para reducir las concentraciones de glucosa en sangre en un conejo en ayuno a 45 mg/100 ml (2.5 mmol). Las preparaciones comerciales de insulina se suministran en solución o suspensión a una concentración de 100 U /ml, en la cual se encuentran casi 3.6 mg de insulina/ml (0.6 mmol) y se conoce como U-100. La insulina también se encuentra disponible en solución más concentrada (500 U/ml o U-500) para pacientes resistentes a la hormona.

FORMULACIONES DE INSULINA. Las preparaciones de insulina se clasifican con base en su duración de acción en insulinas de *acción corta* y de *acción prolongada* (cuadro 43-5).

En la categoría de acción corta, algunos distinguen entre las insulinas de acción ultrarrápida (aspártica, glulisina, lispro) de la insulina regular. De la misma forma, algunos distinguen las preparaciones con duración de acción más prolongada (detemir, glargina) de la insulina NPH. Se han utilizado dos métodos para modificar la absorción y el perfil farmacocinético de la insulina. El primer método se basa en preparaciones de absorción lenta después de la inyección subcutánea. El otro método es alterar la secuencia de aminoácidos o la estructura proteínica de la insulina humana de forma tal que conserve su capacidad para unirse al receptor de la insulina, pero su conducta en solución o después de la inyección se acelera o se prolonga en comparación con la insulina original o regular (figura 43-7). Existe una amplia variabilidad en la cinética de acción de la insulina entre diferentes individuos e incluso en la misma persona. El tiempo para el efecto hipoglucémico máximo y para las concentraciones de insulina varían en 50%, en parte por grandes variaciones en la tasa de absorción subcutánea.

Insulina regular de acción corta. Las moléculas de insulina original o regular se asocian en forma de hexámeros en solución acuosa a un pH neutro y esta agregación retrasa su absorción después de la inyección subcutánea. La insulina regular debe inyectarse 30 a 45 min antes de una comida; también puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Análogos de la insulina de acción corta. Estos análogos se absorben con mayor rapidez de los sitios subcutáneos en comparación con la insulina regular (figuras 43-7 y 43-8; cuadro 43-5). Los análogos de la insulina deben inyectarse ≤ 15 min antes de los alimentos.

La *insulina lispro* es idéntica a la insulina humana con excepción de las posiciones B28 y B29. A diferencia de la insulina regular, la insulina lispro se disocia en monómeros casi de manera instantánea después de la inyección. Esta propiedad ocasiona una absorción rápida característica de una duración de acción más breve en comparación con la insulina regular. La prevalencia de la hipoglucemia se produce con la insulina lispro; el control de la glucosa, valorado con HbA_{1c}, se mejora de manera ligera, pero significativa (0.3 a 0.5%).

Cuadro 43-5

Propiedades de las preparaciones de insulina.

PREPARACIÓN		TIEMPO DE ACCIÓN: INICIO (h)	TIEMPO DE ACCIÓN: CONCENTRACIÓN MÁXIMA (h)	TIEMPO DE ACCIÓN: DURACIÓN EFECTIVA (h)
Acción corta				
	Aspártica	< 0.25	0.5 a 1.5	3 a 4
	Glulisina	< 0.25	0.5 a 1.5	3 a 4
	Lispro	< 0.25	0.5 a 1.5	3 a 4
	Regular	0.5 a 1.0	2 a 3	4 a 6
Acción prolongada				
	Detemir	1 a 4	—[a]	20 a 24
	Glargina	1 a 4	—[a]	20 a 24
	NPH	1 a 4	6 a 10	10 a 16
Combinaciones de insulina				
	75/25:75% protamina lispro, 25% lispro	< 0.25	1.5 h	Hasta 10 a 16 horas
	70/30:70% de aspártica protamina, 30% aspártica	< 0.25	1.5 h	Hasta 10 a 16 horas
	50/50:50% lispro protamina, 50% lispro	< 0.25	1.5 h	Hasta 10 a 16 horas
	70/30:70% NPH, 30% insulina regular	0.5 a 1	Dual[b]	Hasta 10 a 16 horas

[a] Glargina y detemir tienen mínima actividad en pico.
[b] Doble: Dos picos, uno a las 2 a 3 h; el segundo varias horas más tarde.
Fuente: American Diabetes Association. Derechos reservados 2004. Con permiso de Skyler J.S. Insulin treatment. En: Lebovitz H.E., ed. Therapy for Diabetes Mellitus. Alexandria, V.A.: American Diabetes Association; 2004.

La *insulina aspártica* se forma por la sustitución de un residuo de prolina en B28 con ácido aspártico, con lo que se reduce la autoasociación. Al igual que la insulina lispro, la aspártica se disocia con rapidez en monómeros después de la inyección. La insulina aspártica y la insulina lispro tienen efectos similares en el control de la glucosa y en la frecuencia de hipoglucemia con tasas más bajas de hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina regular.

La *insulina glulisina* se forma cuando se sustituye una lisina en la posición B29 con ácido glutámico y una lisina sustituye a una asparaginasa en posición B3; estas sustituciones ocasionan menor autoasociación y disociación rápida en los monómeros activos. El perfil de tiempo/acción de la insulina glulisina es similar al de la insulina aspártica e insulina lispro.

Insulina de acción prolongada. La *insulina neutral protamina de Hagedorn* (NPH; insulina isofana) es una suspensión de complejos naturales de insulina con cinc y protamina en un amortiguador de fosfato. Esto produce una solución turbia o blanquecina a diferencia del aspecto claro de las otras insulinas. Esta formulación se disuelve de manera más gradual cuando se inyecta por vía subcutánea y por tanto se prolonga su duración de acción. La insulina NPH suele administrarse una vez al día (al ir a la cama por las noches) o dos veces por día en combinación con insulina de acción corta.

La *insulina glargina* es un análogo de la insulina humana de acción prolongada. Se añaden dos residuos de arginina en el extremo carboxilo terminal de la cadena B y se sustituye con una lisina una molécula de asparaginasa en la posición 21 en la cadena A. La insulina glargina es una solución clara con un pH de 4.0, lo que estabiliza la insulina como un hexámero. Cuando se inyecta en un pH neutro del espacio subcutáneo, ocurre la agregación ocasionando una absorción prolongada, pero predecible, en el sitio de la inyección. A causa del pH ácido de la insulina glargina, no puede mezclarse con preparaciones de insulina de acción corta que se preparan a un pH neutro. La insulina glargina tiene un perfil de absorción sostenida, sin picos, lo que proporciona una mejor cobertura después de una sola

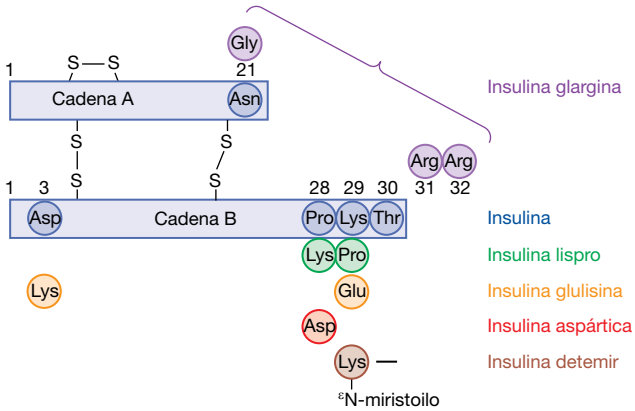


Figura 43-7 *Análogos de la insulina.* Las modificaciones en la molécula original de insulina puede alterar su perfil farmacogenético. La inversión de los aminoácidos en posición 28 y 29 en la cadena B (lispro) o la sustitución de un aspartato por prolina en la posición 28 de la cadena B (insulina aspártica) proporciona a los análogos una menor tendencia para la asociación molecular y una acción más rápida. Al modificar el aspartato en posición 3 de la cadena B por lisina y la lisina de la posición 29 de la cadena B por glutamina se produce la insulina glulisina con un índice de acción más rápido y duración de acción más breve. La sustitución de una glicina por una asparaginasa en la posición 21 de la cadena A y la elaboración de la cadena B mediante la adición de dos moléculas de arginina en las posiciones 31 y 32 produce la insulina glargina, la cual tiene menor solubilidad a un pH de 7.4 por lo que se absorbe con mayor lentitud y actúa por un periodo más prolongado. La eliminación de una treonina en la posición 30 de la cadena B y la adición de un grupo miristoilo a un grupo ε amino en la lisina de posición 29 de la cadena B (insulina detemir) incrementa la unión reversible a la albúmina, con lo que se reduce el transporte a través del endotelio vascular hacia los tejidos con duración de acción más prolongada.

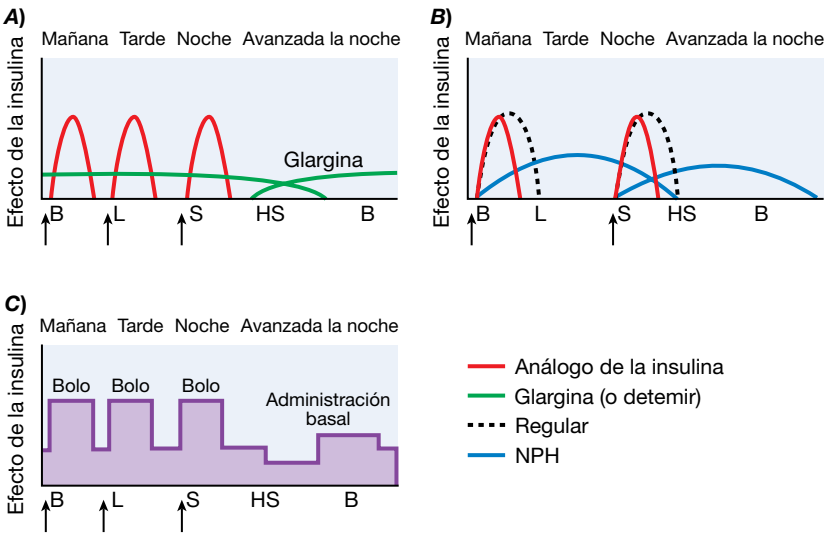


Figura 43-8 *Regímenes de insulina utilizados a menudo.* En el gráfico ***A)*** se muestra la administración de una insulina de acción prolongada, como la insulina glargina (puede utilizarse detemir, pero a menudo se requiere la administración dos veces al día) para proporcionar insulina basal y un análogo de insulina de acción corta antes de los alimentos (cuadro 43-5). En el gráfico ***B)*** se muestra un régimen con insulina menos intensivo con la inyección de insulina NPH dos veces al día, lo cual proporciona insulina basal e insulina regular o bien, la administración de un análogo de insulina con los alimentos. Sólo debe utilizarse un tipo de insulina de acción corta. En el gráfico ***C)*** se muestra la concentración de insulina obtenida después de la administración subcutánea de insulina (un análogo de insulina de acción corta) mediante una bomba de insulina programada para suministrar insulina a tasas basales diferentes. Con cada comida se administró bolo insulina. E, desayuno; L, almuerzo; S, cena; HS, al ir a la cama por la noche. Las flechas señalan la administración de la insulina con los alimentos (Copyright 2008 American Diabetes Association. En Kaufman F.R., ed. *Medical Management of Type 1 Diabetes*, 5a. ed. Modificado con autorización de *The American Diabetes Association*.)

administración en periodos de 24 h en comparación con la insulina NPH. Los estudios clínicos sugieren que con la insulina glargina se tiene menor riesgo de hipoglucemia, en particular cuando se administra por la noche en comparación con la insulina NPH. La insulina glargina puede administrarse en cualquier momento del día con una eficacia equivalente y no se acumula después de varias inyecciones. El sitio de administración no influye en el perfil de tiempo de acción de la insulina glargina.

La *insulina detemir* es un análogo de la insulina, modificado por la adición de un ácido graso saturado al grupo amino ε de la posición lisina en B29, dando origen a una insulina miristolada. Cuando se inyecta insulina detemir por vía subcutánea, se une a la albúmina a través de su cadena de ácido graso. Estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado que cuando se administra insulina detemir dos veces al día, posee un perfil de acción más suave a lo largo del tiempo y produce una menor prevalencia de hipoglucemia en comparación con la insulina NPH. El perfil de absorción de las insulinas glargina y detemir es similar, pero la insulina detemir a menudo requiere la administración dos veces al día.

Otras formulaciones de insulina. Se encuentran disponibles combinaciones estables de insulina NPH regular en proporciones de 70:30, en forma de combinaciones de insulina lispro protamina/lispro (50/50 y 75/25) y aspártica protamina/aspártica (70/30) (cuadro 43-5).

ADMINISTRACIÓN DE INSULINA. La mayor parte de las preparaciones de insulina se inyectan por vía subcutánea. Los dispositivos en forma de pluma que contienen insulina prellenada ya sea regular, lispro, NPH, glargina, premezclas de lispro protamina/lispro o premezclas de protamina aspártica/aspártica han demostrado ser aceptadas por muchos pacientes diabéticos. Los sistemas de inyector en chorro permiten que los pacientes reciban insulina subcutánea sin necesidad de utilizar una aguja. La infusión de insulina por vía intravenosa es útil en pacientes con cetoácidos diabética o cuando las necesidades de insulina cambian con rapidez, por ejemplo en el periodo perioperatorio, en el trabajo de parto y cuando reciben tratamiento en las unidades de cuidados intensivos.

Infusión subcutánea continua de insulina. La insulina de acción corta es la única forma de hormona utilizada para las bombas de infusión subcutánea. Se cuenta con varias bombas para la infusión subcutánea continua de insulina (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*), éstas proporcionan una administración basal constante de la hormona y tienen la opción de modificar las tasas de infusión a lo largo del día y noche para evitar el fenómeno amanecer (elevación en la glucosa sanguínea que ocurre justo antes del despertar del sueño) y se programan inyecciones de acuerdo al tamaño y naturaleza de la comida. La selección de los pacientes más apropiados es de extrema importancia para el éxito de la CSII. El tratamiento con bomba es capaz de producir un perfil más fisiológico de sustitución de insulina durante el ejercicio (cuando la producción de insulina disminuye) y por tanto, produce menos hipoglucemia que las inyecciones subcutáneas de insulina tradicionales.

FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE INSULINA. Los factores que determinan la tasa de absorción de la insulina después de la administración subcutánea incluyen el sitio de inyección, tipo de insulina, flujo sanguíneo subcutáneo, tabaquismo, actividad muscular regional en el sitio de la inyección, volumen y concentración de la insulina inyectada y profundidad de la inyección (la insulina tiene un índice de acción más rápido cuando se administra por vía intramuscular en comparación con la vía subcutánea). El incremento del flujo sanguíneo subcutáneo (por medio de masaje, baños tibios o ejercicio) incrementa la tasa de absorción. El abdomen es a la fecha el sitio preferido de inyección en la aplicación matutina, porque la insulina se absorbe 20 a 30% más rápido en ese sitio que en el brazo. Tradicionalmente se ha recomendado la rotación de los sitios de inyección de la insulina a fin de evitar la lipohipertrofia o la lipoatrofia. En un pequeño grupo de pacientes, se ha observado degradación subcutánea de insulina y en tales casos se requiere la inyección de grandes cantidades de insulina para un control metabólico adecuado.

DOSIFICACIÓN Y REGÍMENES DE INSULINA. Varios regímenes de dosificación utilizados a menudo incluyen mezclas de insulina que se administran en dos o más inyecciones diarias; éstos se ilustran en la figura 43-8.

En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento de sustitución con insulina incluye insulina de acción prolongada (basal) e insulina de acción corta para satisfacer las necesidades posprandiales. En una población mixta de pacientes con diabetes tipo 1, la dosis promedio de insulina suele ser de 0.6 a 0.7 U/kg/día con un intervalo de 0.2 a 1 U/kg/día. Los pacientes obesos y los adolescentes suelen tener necesidades más elevadas (alrededor de 1 a 2 U/kg/día) por la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. Los pacientes que requieren insulina por debajo de 0.5 U/kg/día pueden tener cierta producción endógena de insulina o pueden ser más sensibles a la hormona por una buena condición física. La dosis basal suele ser de 40 a 50% de la dosis total diaria, con el resto administrado en forma de insulina prandial o preprandiales. La dosis de insulina con el consumo de alimentos debe reflejar el consumo anticipado de carbohidratos. Se añade una cantidad complementaria de insulina de acción corta a la insulina prandial para permitir la corrección de la glucemia basal. *Rara vez es suficiente con la administración de la hormona en una dosis diaria de insulina de acción prolongada, sola o en combinación con insulina de acción corta para lograr la euglucemia. Se necesitan regímenes más complejos que incluyen múltiples inyecciones de insulina de acción larga o de acción corta para lograr este objetivo. En todos los pacientes se realiza vigilancia cuidadosa de los objetivos terapéuticos*

de la dosis de insulina utilizada. Este método se facilita con la vigilancia de la glucosa por el propio paciente y la medición de HbA_{1c}. En pacientes con gastroparesia o con pérdida del apetito, la inyección posprandial de un análogo de acción corta con base en la cantidad de alimento realmente consumida, puede proporcionar un mejor control glucémico.

EFECTOS SECUNDARIOS. La hipoglucemia es el mayor riesgo que debe sopesarse contra los beneficios de los esfuerzos para normalizar el control de la glucosa. El tratamiento con insulina para la diabetes tipo 1 y tipo 2 se asocia con ligero incremento de peso. Aunque son poco comunes, las reacciones alérgicas a la insulina recombinante pueden ocurrir como consecuencia de la reacción de pequeñas cantidades de insulina agregada o desnaturalizada en preparaciones, por contaminantes menores o por la sensibilidad a un componente añadido en su preparación (protamina, Zn^{2+}, etc.). La atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de inyección de insulina (lipoatrofia) era un raro efecto secundario de las antiguas preparaciones de insulina. Se ha descrito a la lipohipertrofia (incremento en los depósitos de grasa subcutánea) como un efecto de la acción lipogénesis de las altas concentraciones locales de insulina.

TRATAMIENTO CON INSULINA DE LA CETOACIDOSIS Y OTRAS SITUACIONES ESPECIALES. La administración intravenosa de la insulina es más apropiada en pacientes con cetoacidosis o hiperglucemia grave con un estado hiperosmolar. La administración de insulina en goteo inhibe la lipólisis y gluconeogénesis por completo y produce una estimulación casi máxima de la captación de glucosa. En la mayor parte de los pacientes con cetoacidosis diabética, la concentración de glucosa en sangre disminuye en casi 10% por hora; la acidosis se corrige con mayor lentitud. Conforme se lleva a cabo el tratamiento, a menudo es necesario administrar glucosa junto con la insulina para evitar la hipoglucemia, al tiempo que se permite la eliminación de todas las cetonas. Los pacientes con estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico pueden ser más sensibles a la insulina que aquellos con cetoacidosis. El tratamiento apropiado con líquidos y electrólitos es una parte integral del tratamiento en ambas situaciones porque siempre hay un déficit importante. Debe administrarse insulina de acción prolongada antes de interrumpir la administración de insulina en goteo.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN NIÑOS O ADOLESCENTES. La diabetes es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia y se calcula que en Estados Unidos las tasas de diabetes tipo 1 en jóvenes ocurre en uno de cada 300 niños. Una consecuencia desafortunada de las tasas crecientes de obesidad en las últimas tres décadas es el incremento en el número de niños y adolescentes con diabetes tipo 2, no autoinmunitaria. Estimaciones actuales indican que 15 a 20% de los nuevos casos de diabetes en población pediátrica pueden ser de tipo 2; las tasas varían con el grupo étnico, con tasas desproporcionadamente elevadas en estadounidenses nativos, estadounidenses de raza negra y latinoamericanos. La práctica actual se dirige a una sustitución de insulina más intensiva, fisiológica, con el objetivo de lograr un control estricto de la glucosa con combinación de tratamiento de sustitución con insulina basal y prandial. El factor limitante primario del tratamiento más intensivo con insulina es la hipoglucemia. Los pacientes diabéticos menores de cinco años de edad tienen incremento en las tasas de hipoglucemia grave con convulsiones y coma, y pueden sufrir disfunción cognitiva permanente como consecuencia de episodios repetidos de hipoglucemia. Los niños mayores y adolescentes no parecen tener alteración cognitiva demostrable relacionada con la hipoglucemia; el buen control glucémico se asocia con mejor función mental. El estándar para el tratamiento con insulina incluye múltiples regímenes de dosificación con tres a cinco inyecciones por día o CSII. Los regímenes divididos/mixtos utilizando insulina NPH irregular han sido sustituidos gradualmente por regímenes que utilizan análogos de la insulina que ofrecen mayor flexibilidad en la dosificación de los patrones de alimentación. De la misma forma, se está utilizando cada vez con mayor frecuencia CSII en la población diabética pediátrica y en niños mayores y adolescentes.

Por la asociación de la diabetes tipo 2 con la obesidad en el grupo de edad pediátrico, como primer paso del tratamiento se recomienda la modificación del estilo de vida. Se aconseja ampliamente reducir el peso corporal e incrementar la actividad física. El único fármaco aprobado hoy en día por la FDA para el tratamiento médico de la diabetes tipo 2 es la *metformina*. Ésta se aprobó para niños desde los 10 años de edad y se encuentra disponible en formulaciones líquidas (100 mg/ml). La insulina suele ser el tratamiento de segunda línea después de la metformina; puede añadirse insulina basal al tratamiento oral o pueden utilizarse múltiples inyecciones al día cuando no se tiene éxito con regímenes más simples. El incremento de peso es un problema más significativo que la hipoglucemia con el tratamiento con insulina en la población pediátrica con diabetes tipo 2.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. En pacientes hospitalizados es común la hiperglucemia. La prevalencia estimada de la elevación de la glucemia en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes varía entre 20 y 100% para aquellos tratados en la unidad de cuidados intensivos (ICU) y 30 y 83% fuera de la ICU. La tensión fisiológica relacionada con la enfermedad se ha asociado con resistencia a la insulina, tal vez como consecuencia de la secreción de hormonas contrarreguladoras, citocinas y de otros mediadores inflamatorios. El consumo de alimentos es a menudo variable por la enfermedad concurrente o por la preparación para la realización de pruebas diagnósticas. Los fármacos utilizados en el hospital como glucocorticoides o soluciones intravenosas que contienen glucosa pueden exacerbar las tendencias hacia la hiperglucemia. El equilibrio final de líquidos y la perfusión pueden afectar la absorción de la insulina subcutánea y la eliminación de la glucosa. El tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados debe ajustarse a estas variables.

Datos recientes indican que la hiperglucemia pronostica malos resultados en pacientes hospitalizados. A la fecha, la ADA sugiere estas cifras ideales de glucemia: 140 a 180 mg/100 ml (7.8 a 10 mmol) en pacientes con enfermedades críticas y cifras de glucosa en tomas aleatorias de 180 mg/100 ml (10 mmol) o glucosa antes del consumo de alimentos de 140 mg/100 ml (7.8 mmol) en pacientes con enfermedades no graves. La insulina es la base del tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados. Para individuos con enfermedades críticas y con cifras variables de presión arterial, edema y perfunción hística, la insulina intravenosa es el tratamiento preferido. Los fármacos orales tienen utilidad limitada en el tratamiento de pacientes con hiperglucemia en el hospital por su inicio de acción lento, potencia insuficiente, necesidad de función GI intacta y efectos secundarios. La administración intravenosa de insulina también es adecuada para el tratamiento de pacientes diabéticos durante el periodo perioperatorio y durante el trabajo de parto.

SECRETAGOGO DE LA INSULINA E HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Para estimular la liberación de insulina se han utilizado como secretagogos diversas sulfonilureas, meglitinidas, agonistas de GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (cuadro 43-6).

MODULADORES DE LOS CONDUCTOS DE K_{ATP}: SULFONILUREAS

Las sulfonilureas de primera generación (tolbutamida, tolazamida y clorpropamida) se utilizan rara vez en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La sulfonilureas hipoglucemiantes de segunda generación, que son más potentes, incluyen la glibenclamida, glipizida y glimepirida. Algunas se encuentran disponibles en preparaciones de liberación extendida (glipizida) o micronizada (glibenclamida).

MECANISMO DE ACCIÓN. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse a un sitio específico en el complejo del conducto de K_{ATP} (SUR) e inhibir su actividad en la célula β. La inhibición de los conductos de K_{ATP} causa despolarización de la membrana celular y una serie de eventos que llevan a la secreción de insulina (figura 43-3). La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes tipo 2 incrementa la liberación de insulina del páncreas. Con la administración crónica, las concentraciones circulantes de insulina disminuyen a las que existían antes

Cuadro 43-6

Propiedades de los secretagogos de insulina.

CLASE/NOMBRE GENÉRICO	DOSIFICACIÓN DIARIA,[a] mg	DURACIÓN DE LA ACCIÓN, h
Sulfonilureas, primera generación		
Clorpropamida	100 a 500	> 48
Tolazamida	100 a 1 000	12 a 24
Tolbutamida	1 000 a 3 000	6 a 12
Sulfonilureas de segunda generación		
Glimepirida	1 a 8	24
Glipizida	5 a 40	12 a 18
Glipizida (liberación extendida)	5 a 20	24
Glibenclamida	1.25 a 20	12 a 24
Glibenclamida (micronizada)	0.75 a 12	12 a 24
Meglitinidas		
Repaglinida	0.5 a 16	2 a 6
Nateglinida	180 a 360	2 a 4
Agonistas de GLP-1		
Exenatida	0.01 a 0.02	4 a 6
Inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4		
Saxagliptina	2.5 a 5	
Sitagliptina	100	12 a 16
Vildagliptina	50 a 100	12 a 24

[a] La dosis puede ser más baja en algunos pacientes.

del tratamiento, pero pese a esta reducción en las concentraciones de insulina, se conservan bajas las concentraciones de glucosa plasmática. La ausencia de efectos estimuladores agudos de sulfonilureas en la secreción de insulina durante el tratamiento crónico se atribuye a regulación descendente de los receptores de superficie celular para sulfonilureas en las células β del páncreas.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las sulfonilureas se absorben de manera efectiva en el tubo digestivo. El alimento y la hiperglucemia disminuyen la absorción. En el plasma, la mayor parte de las sulfonilureas (90 a 99%) se encuentra unida con proteínas, en particular la albúmina. Los volúmenes de distribución de la mayoría de las sulfonilureas son ~ 0.2 L/kg. Aunque su semivida es corta (3 a 5 h), sus efectos hipoglucémicos son evidentes durante 12 a 24 h y a menudo pueden administrarse una vez al día. El hígado metaboliza todas las sulfonilureas y los metabolitos se excretan en la orina. Por tanto, las sulfonilureas deben administrarse con cautela a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las sulfonilureas pueden causar reacciones hipoglucemiantes, incluyendo coma. El aumento de 1 a 3 kg de peso es un efecto secundario frecuente del mejoramiento del control glucémico con el tratamiento de sulfonilureas. Los efectos secundarios menos frecuentes incluyen náusea y vómito, ictericia colestásica, agranulocitocis, anemias aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizadas y reacciones dermatológicas. Con poca frecuencia, los pacientes con dicho tratamiento desarrollan rubor inducido por alcohol similar al causado por el disulfiram o hiponatremia.

El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede incrementarse por diversos mecanismos (disminución del metabolismo hepático o de la excreción renal, desplazamiento de los sitios de unión en proteínas). Algunos fármacos (sulfonamidas, clofibrato, salicilato) desplazan las sulfonilureas de las proteínas transportadoras con lo que se incrementa de manera transitoria la concentración del fármaco libre. El etanol puede incrementar la acción de las sulfonilureas y causar hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser más frecuente en pacientes que toman una sulfonilurea y algunos de los fármacos que se mencionan a continuación: andrógenos, anticoagulantes, antimicóticos azólicos, cloramfenicol, fenfluramina, fluconazol, gemfibrozilo, antagonistas H_2, sales de magnesio, metildopa, inhibidores de la Mao, probenecid, sulfinpirazona, sulfonamidas, antidepresivos tricíclicos y acidificantes urinarios. Otros fármacos pueden reducir el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas al incrementar el metabolismo hepático, incrementar la excreción renal o inhibir la secreción de insulina (bloqueadores β, antagonistas de los conductos de Ca^{2+}, colestiramina, diazóxido, estrógenos, hidantoínas, isoniazida, ácido nicotínico, fenotiazinas, rifampicina, simpaticomiméticos, diuréticos tiazídicos y alcalinizantes urinarios).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DISPONIBLES. El tratamiento se inicia en el extremo inferior del intervalo de la dosis y se ajusta al alza con base en la respuesta glucémica del paciente. Algunos tienen una mayor duración de acción y pueden prescribirse en dosis única (glimepirida) mientras que otros se encuentran disponibles en formulaciones de liberación extendida o micronizada para prolongar la duración de la acción (cuadro 43-6). La sulfonilureas como la glipizida o glimepirida parecen más seguras en individuos de edad avanzada con diabetes tipo 2.

USOS TERAPÉUTICOS. Las sulfonilureas se utilizan para el tratamiento de la hiperglucemia en individuos con diabetes tipo 2. De los pacientes elegidos de manera apropiada, 50 a 80% responde a esta clase de fármaco. Todos los miembros de la clase parecen tener la misma eficacia. Un número significativo de pacientes que al inicio responde más tarde deja de responder a las sulfonilureas y desarrolla hiperglucemia inaceptable (fracaso terapéutico secundario). Esto puede ocurrir como consecuencia de un cambio en el metabolismo del fármaco o, con mayor probabilidad, por progresión de la insuficiencia de las células β. Algunos individuos con diabetes neonatal o MODY-3 responden a estos fármacos. Las contraindicaciones para el uso de estos fármacos incluyen diabetes tipo 1, embarazo, lactancia y para las preparaciones antiguas, insuficiencia hepática o renal significativas.

MODULADORES DE LOS CONDUCTOS DE K_{ATP}: COMPUESTOS DIFERENTES A LAS SULFONILUREAS

REPAGLINIDA. La repaglinida es un secretagogo oral de la insulina del grupo de las meglitinidas. Al igual que las sulfonilureas, estimula la liberación de insulina al cerrar los conductos de K_{ATP} en las células β pancreáticas.

El fármaco se absorbe con rapidez del tubo digestivo y alcanza concentraciones máximas en sangre en 1 h. La semivida es cercana a 1 h. Estas características permiten su uso preprandial múltiple. La repaglinida se metaboliza principalmente en el hígado (CYP3A4) a derivados inactivos. Una pequeña proporción (alrededor de 10%) se metaboliza a través de los riñones, por lo que la dosificación del fármaco en pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con gran cuidado. El principal efecto secundario de la repaglinida es la hipoglucemia; también se asocia con reducción de la eficacia (fracaso terapéutico secundario) después de lograr un control glucémico inicial. Ciertos fármacos pueden potenciar la acción de la repaglinida al desplazarla de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas (bloqueadores β, cloramfenicol, cumarínicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, NSAID, probenecid, salicilatos y sulfonamidas) o al alterar su metabolismo (gemfibrozilo, itraconazol, trimetoprim, ciclosporina, simvastatina, claritromicina).

NATEGLINIDA. La nateglinida es un secretagogo eficaz de la insulina que se administra por vía oral; estimula la secreción de insulina al antagonizar los conductos de K_{ATP} en las células β pancreáticas. La nateglinida favorece una secreción más rápida pero menos sostenida de insulina que otros antidiabéticos orales disponibles. El principal efecto terapéutico del fármaco es reducir las elevaciones de la glucemia posprandial en pacientes con diabetes tipo 2.

La nateglinida es más eficaz cuando se administra en dosis de 120 mg 1 a 10 min antes de cada comida. Se metaboliza principalmente a través de los CYP hepáticos (2C9, 70%; 3A4, 30%) y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Casi 16% de la dosis administrada se excreta a través de los riñones como fármacos sin cambios. Algunos fármacos reducen el efecto hipoglucemiante de la nateglinida (corticoesteroides, rifampicina, simpaticomiméticos, diuréticos tiazídicos, hormona tiroidea); otros pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia con la nateglinida (alcohol, NSAID, salicilatos, inhibidores de la MAO y bloqueadores β no selectivos). El tratamiento con nateglinida puede producir menos episodios hipoglucemia que otros secretagogos de insulina de administración oral, incluida la repaglinida. Al igual que con la sulfonilureas y la repaglinida, puede ocurrir falla terapéutica secundaria.

ACTIVADORES DE AMPK Y PPARγ

METFORMINA. La metformina es el único fármaco del grupo de las biguanidas disponible hoy en día para su uso como fármaco hipoglucemiante.

Mecanismo de acción. La metformina incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK). La AMPK se activa por fosforilación cuando se reducen las reservas energéticas celulares. La AMPK activada estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo y reduce la lipogénesis y gluconeogénesis. El resultado neto de esas acciones es el incremento de almacenamiento de glucógeno en el músculo estriado, menores tasas de producción de glucosa hepática, aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de las concentraciones de glucosa en sangre.

Se desconoce el mecanismo molecular por medio del cual la metformina activa la AMPK; puede ser un mecanismo indirecto, tal vez a través de la reducción de las reservas energéticas intracelulares. La metformina tiene poco efecto en la glucemia en estados normoglucémicos, no afecta la liberación de insulina u otras hormonas de los islotes y rara vez causa hipoglucemia. Sin embargo, incluso en personas con hiperglucemia leve, la metformina reduce las concentraciones de glucosa en sangre al reducir la producción hepática de glucosa e incrementar la captación periférica de la misma. Este efecto es mediado al menos en parte por la reducción de la resistencia a la insulina en los tejidos donde ejerce sus efectos. En el cuadro 43-7 se compara la metformina y las tiazolidinedionas (glitazonas).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

La metformina se absorbe principalmente en el intestino delgado. El fármaco no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina. Tiene una semivida en la circulación cercana a 2 h. El transporte de metformina al interior de las células es mediado en parte por transportadores de cationes orgánicos como OCT1 y OCT2.

Cuadro 43-7

Comparación de la metformina con las tiazolidinedionas.

PARÁMETRO	METFORMINA	TIAZOLIDINEDIONAS
Objetivo molecular	AMPK	PPARγ
Acción farmacológica	Supresión de la producción hepática de glucosa	Incremento de la sensibilidad a la insulina
Reducción de HbA_{1c}[a]	1.0 a 1.25%	0.5 a 1.4%
Reducción de ácidos grasos libres	Mínima	Moderada
Estimulación de la adiponectina	Mínima	Significativa
Efecto en el peso corporal	Mínimo	Incrementado
Edema periférico	Mínimo	Moderado
Riesgo de fracturas	Ninguno	Incrementado
Acidosis láctica	Poco común[b]	Ninguno

[a] *La magnitud de la reducción absoluta depende del valor inicial de* HbA_{1c}.
[b] *En insuficiencia renal.*

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIFICACIÓN. A la fecha, la metformina es el fármaco oral utilizado más a menudo para la diabetes tipo 2 y en términos generales se acepta como tratamiento de primera línea para esta enfermedad; es eficaz como monoterapia y en tratamiento combinado. Se cuenta con combinaciones de dosis fijas de metformina en combinación con glipizida, glibenclamida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona y sitaglipina. La metformina se encuentra disponible en la formulación de liberación inmediata. La dosis recomendada a la fecha es de 0.5 a 1 g dos veces al día, con una dosis máxima de 2 550 mg. Las preparaciones de liberación sostenida se encuentran disponibles para su dosificación una vez al día y la dosis máxima es de 2 g.

La metformina tiene una eficacia superior equivalente para disminuir la concentración de glucosa en comparación con otros fármacos orales utilizados para el tratamiento de la diabetes y reduce las complicaciones relacionadas con ésta en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo general el fármaco no causa incremento de peso y en algunos casos favorece la reducción del mismo. La metformina no es eficaz en el tratamiento de la diabetes tipo 1. En personas con IGT, el tratamiento con metformina retrasa la progresión a la diabetes. Se ha utilizado como tratamiento para la infertilidad en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. Aunque no está aprobada formalmente para este propósito, la metformina tiene efectos demostrables para mejorar la ovulación y el ciclo menstrual y reducir la circulación de andrógenos circulantes y el hirsutismo.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los efectos secundarios más comunes de la metformina (10 a 25% de los casos) incluyen: náusea, indigestión, dolor abdominal cólico, distensión abdominal, diarrea o combinación de estos síntomas. Tiene efectos directos en la función GI lo que incluye la absorción de sales biliares y glucosa. El uso de metformina se asocia con reducción de 20 a 30% en las concentraciones de vitamina B_{12}. La mayor parte de los efectos secundarios GI de la metformina disminuyen con el paso del tiempo, con el uso continuo y pueden reducirse al iniciar con dosis bajas y ajustar la dosis al alza hasta alcanzar la dosis deseada a lo largo de varias semanas y el consumo del fármaco con los alimentos.

La metformina se ha asociado con acidosis láctica, que se reporta más a menudo en pacientes con enfermedades asociadas que tienen mala perfusión hística como septicemia, infarto miocárdico e insuficiencia cardiaca congestiva; análisis recientes de esta asociación han hecho surgir dudas sobre si la causa de la acidosis láctica es la asociación con la metformina. La insuficiencia renal es una enfermedad asociada que se ha reportado en pacientes con acidosis láctica relacionada con el uso de metformina; al parecer la disminución de la tasa de filtración glomerular incrementa las concentraciones plasmáticas de metformina al reducir la eliminación del fármaco de la circulación (p. ej., cuando la depuración de creatinina disminuye por debajo de 50 ml/min). Es importante valorar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilar la función al menos una vez al año. El fármaco debe interrumpirse de manera preventiva en situaciones donde la función renal podría disminuir de manera súbita, como antes de procedimientos radiográficos que utilizan medios de contraste y durante la hospitalización por enfermedades graves. La metformina no debe utilizarse en caso de enfermedad pulmonar grave, insuficiencia cardiaca descompensada, hepatopatía grave o abuso crónico del alcohol. Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal tienen la posibilidad de interactuar con la metformina al competir con un sistema de transporte tubular renal común. Se recomienda el ajuste de ésta en pacientes que toman medicamentos catiónicos como cimetidina, furosemida y nifedipina.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas son ligandos para el receptor de PPARγ, un par de receptores nucleares de hormonas que participan en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. A la fecha están disponibles dos tiazolidinedionas para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, la rosiglitazona y la pioglitazona. En el cuadro 43-7 se comparan las tiazolidinedionas con la metformina.

Mecanismo de acción; efectos farmacológicos. Las tiazolidinedionas activan los receptores de PPARγ, los cuales se expresan principalmente en tejido adiposo con menor expresión en células de músculo cardiaco, estriado y liso, en las células β de los islotes, en macrófagos y en las células del endotelio vascular. Los ligandos endógenos para PPARγ incluyen moléculas lipófilas pequeñas como ácido linoleico oxidado, ácido araquidónico y el metabolito de las prostaglandinas 15d-PGJ2; la rosiglitazona y pioglitazona son ligandos sintéticos para PPARγ. La unión del ligando a PPARγ causa formación de heterodímeros con el receptor X de retinoides e interacción con los elementos de respuesta a PPARγ sobre genes específicos. La principal respuesta a la activación de PPARγ es la diferenciación de los adipocitos. La actividad de PPARγ también favorece la captación de ácidos grasos circulantes en las células adiposas y desplaza las reservas de lípidos fuera del tejido adiposo hacia el tejido adiposo. Una consecuencia de la respuesta celular a la activación de PPARγ es el incremento de la sensibilidad a los tejidos a la insulina.

La pioglitazona y rosiglitazona son sensibles a la insulina e incrementan la captación de glucosa mediada por insulina en 30 a 50% en pacientes con diabetes tipo 2. Aunque el tejido adiposo parece ser el objetivo primario para los agonistas de PPARγ, los modelos clínicos y preclínicos apoyan la participación del músculo estriado, el principal sitio para la eliminación de la glucosa mediada por la insulina, en la respuesta a las tiazolidinedionas. Además de favorecer la captación de glucosa en el músculo y tejido adiposo, las tiazolidinedionas reducen la producción de glucosa hepática e incrementan la captación de glucosa hepática. No está claro si la mejoría de la resistencia a la insulina inducida por las tiazolidinedionas se debe a efectos directos sobre los tejidos efectores (músculo estriado e hígado), efectos indirectos mediados por productos secretados por los adipocitos (p. ej., adiponectina) o combinación de ambos efectos.

Las tiazolidinedionas también afectan el metabolismo de los lípidos. El tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona reduce las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos al incrementar su eliminación y reducir la lipólisis. Estos fármacos también causan desplazamiento de las reservas de triglicéridos de tejidos no adiposos a adiposos y depósitos de grasa visceral a subcutánea. En estudios clínicos, la pioglitazona reduce los triglicéridos plasmáticos en 10 a 15% e incrementa las concentraciones de colesterol HDL. Sin embargo, los estudios clínicos con asignación al azar demostraron beneficios cuestionables de la pioglitazona y no hay efectos de la rosiglitazona sobre los principales eventos relacionados con la ateroesclerosis.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. Ambos fármacos se absorben en 2 a 3 h y la biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos. Las tiazolidinedionas se metabolizan en el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no deben utilizarse si el individuo padece hepatopatía activa. La rifampicina induce las CYP hepáticas y causa disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona y pioglitazona; el gemfibrozilo impide el metabolismo de las tiazolidinedionas y puede incrementar las concentraciones plasmáticas a casi el doble. Se sugiere prudencia para reducir las dosis de tiazolidinedionas cuando se utilizan en combinación con gemfibrozilo.

Usos terapéuticos y dosificación. La rosiglitazona y pioglitazona se administran una vez al día. La dosis inicial de rosiglitazona es de 4 mg y no debe exceder 8 mg/día. La dosis inicial de pioglitazona es de 15 a 30 mg, hasta un máximo de 45 mg/día. Las tiazolidinedionas incrementan la acción de la insulina en el hígado, tejido adiposo y músculo estriado; mejoran el control glucémico en personas con diabetes tipo 2 y causan una reducción promedio en la HbA_{1c} de 0.5 a 1.4%. Tales fármacos requieren la presencia de insulina para su actividad farmacológica y no están indicadas para el tratamiento de la diabetes tipo 1. La pioglitazona y rosiglitazona son eficaces como monoterapia y como tratamiento auxiliar a la metformina, sulfonilureas o insulina. El inicio de acción de las tiazolidinedionas es relativamente lento; se desarrollan efectos máximos en la homeostasis de la glucosa en el transcurso de uno a tres meses.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los efectos más comunes de las tiazolidinedionas son el incremento de peso y edema; causan aumento de la adiposidad corporal y un aumento de peso en promedio de 2 a 4 kg en el primer año de tratamiento. El uso de insulina con tiazolidinedionas prácticamente duplica la incidencia de edema y la cantidad de peso que se incrementa, en comparación con el tratamiento sólo con un fármaco. En pacientes que utilizan rosiglitazona y pioglitazona se ha reportado edema macular, por lo general en asociación con retención de líquido sistémica. Además de los exámenes regulares de la retina, debe valorarse a los pacientes diabéticos que toman tiazolidinedionas en busca de cambios visuales.

La exposición a estos fármacos a lo largo de varios años en los estudios clínicos se ha asociado con incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca (hasta del doble). En términos generales, esto se ha atribuido al efecto del fármaco al causar expansión del volumen plasmático en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen incremento significativo en el riesgo de insuficiencia cardiaca. No parece haber un efecto agudo de la pioglitazona o rosiglitazona para reducir la contractilidad miocárdica con la fracción de expulsión. Puede iniciarse el uso de tiazolidinedionas en pacientes diabéticos sin antecedente de insuficiencia cardiaca o con insuficiencia cardiaca congestiva, pero deben vigilarse los signos y síntomas de esta última, en especial cuando también se utiliza insulina. Las tiazolidinedionas no deben administrarse a pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave. La evidencia reciente sugiere que la rosiglitazona (pero no la pioglitazona) incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto miocárdico, apoplejía). La FDA requiere que las nuevas prescripciones para rosiglitazona se realicen después de una valoración del riesgo y de estrategias preventivas y que se limite a pacientes cuya diabetes no puede controlarse adecuadamente con otros fármacos (incluida la pioglitazona).

El tratamiento con tiazolidinedionas asociado con incremento en el riesgo de fractura ósea en mujeres y reducciones pequeñas, pero consistentes, en el hematócrito. La pioglitazona y rosiglitazona se asocian con reducción de las concentraciones de transaminasas, lo que tal vez refleje reducciones en la esteatosis hepática; así, las tiazolidinedionas deben retirarse en pacientes con hepatopatía evidente en la clínica y vigilancia intermitente de la función hepática a lo largo del tratamiento.

FÁRMACOS BASADOS EN GLP-1

Las incretinas son hormonas GI que se liberan después de los alimentos y que estimulan la secreción de insulina. Las incretinas mejor conocidas incluyen GLP-1 y GIP. El GIP no es eficaz para estimular la liberación de insulina y reducir la glucosa en personas con diabetes tipo 2, mientras que GLP sí es eficaz. En consecuencia, un objetivo farmacológico ha sido el sistema de señalización GLP-1.

El glucagón y GLP-1 son productos derivados del preproglucagón, un precursor de 180 aminoácidos con cinco dominios procesados por separado (figura 43-9). Cuando se administra por vía intravenosa a individuos diabéticos en cantidades suprafisiológicas, GLP-1 estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el consumo de alimentos y normaliza la secreción de insulina en ayuno y posprandial. El efecto insulinotrópico de GLP-1 depende de la glucosa porque es mínima la secreción de insulina con concentraciones de glucosa de ayuno, incluso con altas concentraciones de GLP-1 circulante. La GLP-1 se desactiva con rapidez por acción de la enzima dipeptidil dipeptidasa IV (DPP-4), con una semivida plasmática de 1 a 2 min; así, el péptido

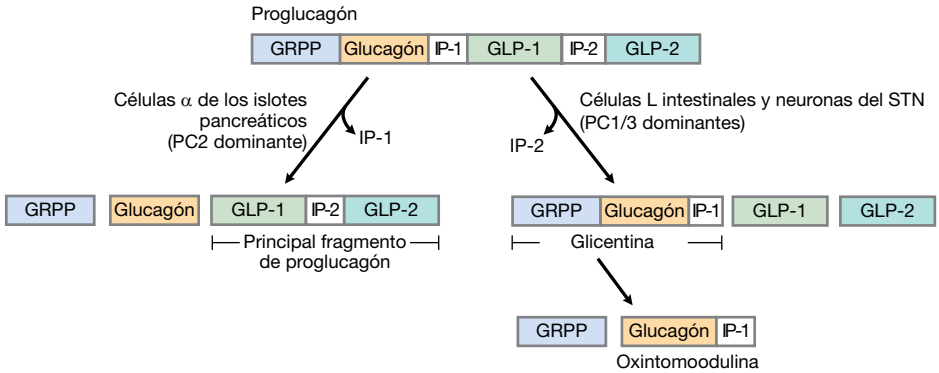


Figura 43-9 *Procesamiento del proglucagón a glucagón, GLP-1, GLP-2 y GRPP.* El proglucagón se sintetiza en las células α de los islotes, en las células enteroendocrinas intestinales (células L) y en un subgrupo de neuronas del rombencéfalo. En las células α, la prohormona se procesa principalmente por acción de la proconvertinasa 2 con liberación de glucagón, polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GPRR) y el fragmento más grande de glucagón, que contiene los dos péptidos similares a glucagón (GLP). En las células L y las neuronas, el glucagón es desdoblado principalmente a través de la proconvertasa 1/3, dando origen a glicentina, oxintomodulina, GLP-1 y GLP-2. STN, haz del núcleo solitario.

natural por sí mismo no es un agente terapéutico de utilidad. Se han utilizado dos estrategias generales para la aplicación de GLP-1 a la terapéutica que consisten en el desarrollo de péptidos agonistas del receptor de GLP-1, inyectables y resistentes a la acción de DPP-4 y la creación de pequeñas moléculas inhibidoras de DPP-4 (figura 43-10; cuadro 43-6).

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE GLP-1. En Estados Unidos se aprobó el uso de los agonistas de los receptores de GLP-1 para el tratamiento de pacientes diabéticos. La exendina-4 es un péptido natural de reptil de 39 aminoácidos, homólogo de GLP-1 y es un agonista potente entre los receptores de GLP-1 que comparte muchos de los efectos fisiológicos y farmacológicos de GLP-1. No sufre metabolismo por

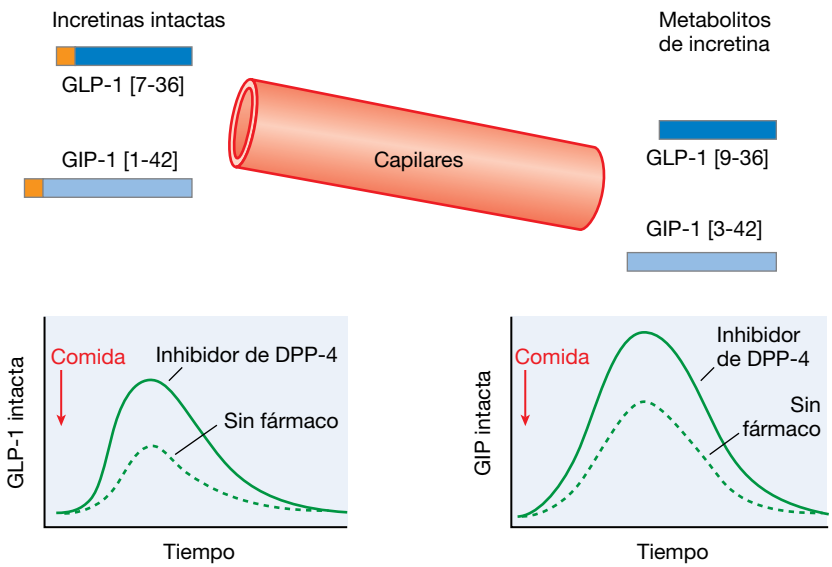


Figura 43-10 *Efectos farmacológicos de la inhibición de DPP-4.* DPP-4 es una ectoenzima ubicada en el borde luminal de las células endoteliales capilares que metabolizan incretinas, péptido 1 similar a glucagón (GLP) y polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) al eliminar los aminoácidos del extremo amino terminal. El sitio para el desdoblamiento de DPP-4 es un residuo de prolina o de alanina en la segunda posición de la secuencia peptídica principal. Los metabolitos truncados GLP [9-36] y GIP [3-42] son las principales formas de incretinas en el plasma y son inactivas como secretagogos de insulina. El tratamiento con inhibidores de DPP-4 incrementa las concentraciones de GLP-1 y GIP intactas.

DPP-4 y tiene una semivida plasmática de 2 a 3 h después de la inyección subcutánea. La exendina-4 causa secreción de insulina dependiente de la glucosa, retraso del vaciamiento gástrico, disminución de las concentraciones de glucagón y disminución del consumo de alimentos.

La **exenatida** es una exendina-4 sintética, aprobada como monoterapia y como tratamiento auxiliar para pacientes con diabetes tipo 2 que no logran el control glucémico deseado con otros fármacos.

En estudios clínicos, la exenatida, sola o en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas, se asoció con mejor control glucémico reflejado por una reducción de casi 1% en la concentración de HbA_{1c} y una pérdida de peso en promedio de 2.5 a 4 kg.

La **liraglutida** también es un agonista de los receptores de GLP-1. Desde el punto de vista estructural, la liraglutida es casi idéntica a la GLP-1 original con la sustitución de un aminoácido de lisina en la posición 34 por uno de arginina y la adición de un espaciador de ácido glutámico α acoplado a un grupo acilo de un ácido graso de 16 carbonos.

La cadena lateral de ácido graso permite la unión a la albúmina y otras proteínas plasmáticas y explica su semivida prolongada, que permite su administración una vez al día. El perfil farmacológico de la liraglutida simula el comportamiento de GLP 1 y exenatida y en estudios clínicos con liraglutida se ha logrado mejor control glucémico y pérdida de peso. En un estudio clínico comparativo, la liraglutida ocasionó una reducción de HbA_{1c} cercana a 30% más que la exenatida. La liraglutida está indicada como tratamiento auxiliar en pacientes que no logran el control glucémico con metformina, sulfonilureas, combinaciones de estos fármacos o metformina/tiazolidinedionas.

MECANISMO DE ACCIÓN. Todos los agonistas del receptor de GLP-1 comparten un mecanismo común, la activación de dicho receptor. Los receptores de GLP-1 son expresados por las células β, células en la periferia de los sistemas nerviosos central y periférico, corazón, vasos sanguíneos, riñón, pulmón y mucosa GI. La unión del agonista al receptor de GLP-1 activa la vía de cAMP-PKA y de varios GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina). La activación de los receptores de GLP-1 inicia la vía de señalización de PKC y PI3K y altera la actividad de varios conductos iónicos. En las células β, el resultado final de estas acciones es el incremento de la biosíntesis de insulina y la exocitosis de una manera dependiente de la glucosa (figura 43-3).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO, EXCRECIÓN Y DOSIFICACIÓN. La exenatida se administra en inyección subcutánea cada 12 h, por lo general antes de los alimentos. La exenatida se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones máximas en casi 2 h; sufre poco metabolismo en la circulación y tiene un volumen de distribución de casi 30 L. La eliminación del fármaco ocurre principalmente por filtración glomerular, con proteólisis tubular y reabsorción mínima. La exenatida se comercializa en forma de un dispositivo en forma de pluma que suministra 5 a 10 μg; la dosificación suele iniciarse con la cantidad más baja y se incrementa según sea necesario. La liraglutida se administra en inyección subcutánea una vez al día. Se alcanzan concentraciones máximas en 8 a 12 h y la semivida de eliminación es de 12 a 14 h. Existe poca excreción renal intestinal del liraglutida y la depuración se debe principalmente a las vías metabólicas de las grandes proteínas plasmáticas. La liraglutida se suministra en un inyector en forma de pluma que suministra 0.6, 1.2 o 1.8 mg del fármaco; el tratamiento inicia con la dosis más baja, con ajuste a dosis más elevadas con base en la respuesta clínica.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. La administración intravenosa o subcutánea de GLP-1 causa náusea y vómito; las dosis con las cuales GLP-1 causa efectos secundarios GI son más elevadas de las necesarias para regular la glucemia. Sin embargo, hasta 40 a 50% de los individuos reporta náusea al inicio del tratamiento. Los efectos secundarios GI de estos fármacos disminuyen con el paso del tiempo. La activación de los receptores de GLP-1 puede retrasar el vaciamiento gástrico y los agonistas de GLP-1 pueden alterar la farmacocinética de fármacos que requieren una absorción GI rápida, como los anticonceptivos orales y antibióticos. En ausencia de otros fármacos para la diabetes que reducen las concentraciones de glucosa en sangre, es poco como la hipoglucemia relacionada con agonistas de GLP-1. La combinación de exenatida y liraglutida con sulfonilureas causa incremento en la tasa de hipoglucemia en comparación con el tratamiento sólo con sulfonilureas. Por su dependencia de la depuración renal, la exenatida no debe administrarse a personas con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Con base en los datos de vigilancia, existe una posible asociación de la exenatida con pancreatitis, incluyendo pancreatitis hemorrágica letal y no letal o pancreatitis necrosante.

INHIBIDORES DE DPP-4

La DPP-4 es una serina proteasa que se encuentra ampliamente distribuida en todo el organismo y que se expresa como una ectoenzima en las células endoteliales, en la superficie de los linfocitos T y en una forma circulante. La DPP-4 desdobla los aminoácidos del extremo amino terminal de péptidos con prolina o alanina en la segunda posición. Parece de especial importancia para la desactivación de GLP-1 y GIP. Los inhibidores de DPP-4 incrementan el área bajo la curva de GLP-1 y cuando se secretan por el consumo de alimentos (figura 43-10). Varios fármacos proporcionan inhibición casi completa y duradera de DPP-4, con lo que se incrementa la proporción de GLP-1 activa de 10 a 20% de la GLP-1 total circu-

lante con inmunorreactividad de casi 100%. En Estados Unidos se encuentran disponibles **sitagliptina**, **saxagliptina**, **linagliptina** y **alogliptina**; **vildagliptina** se encuentra disponible en territorio estadounidense.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS. La sitagliptina y alogliptina son inhibidores competitivos de DPP-4; la vildagliptina y saxagliptina se unen a la enzima en forma covalente. Los cuatro fármacos pueden administrarse en dosis que reducen la actividad de DPP-4 en más de 95% durante 12 h. Esto causa una elevación de más del doble de las concentraciones plasmáticas de GIP y GLP-1 activas y se asocia con incremento en la secreción de insulina, disminución de las concentraciones de glucagón y mejoría en la hiperglucemia en ayuno y posprandial. La inhibición de DPP-4 no parece tener efectos directos en la sensibilidad a la insulina, motilidad gástrica o saciedad; el tratamiento crónico con inhibidores de DPP-4 no afecta el peso corporal. Los inhibidores de DPP-4 utilizados como monoterapia para pacientes con diabetes tipo 2 disminuye las concentraciones de HbA_{1c} en casi 0.8%. Estos compuestos también son eficaces para el control crónico de la glucemia cuando se añaden a tratamientos de pacientes diabéticos que reciben metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas e insulina. El efecto de los inhibidores de DPP-4 en regímenes combinados parece ser aditivo. La dosis recomendada de sitaglipina es de 100 mg cada 24 h. La dosis recomendada de saxagliptina es de 5 mg una vez al día.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Los inhibidores de DPP-4 se absorben de manera eficaz en el intestino delgado. Circulan principalmente en forma no unida y se excretan en gran medida sin cambios a través de la orina. La sitaglipina y saxagliptina se excretan por vía renal y deben utilizarse dosis bajas en pacientes con disminución de la función renal. La sitaglipina tiene metabolismo mínimo a través de enzimas microsómicas hepáticas. La saxagliptina se metaboliza a través de CYP3A 4/5 a un metabolito activo. La dosis de saxagliptina debe reducirse a 2.5 cuando se administra en forma simultánea con inhibidores potentes de CYP3A 4 (p. ej., cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina).

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. No existen efectos secundarios consistentes que se hayan observado en estudios clínicos con cualesquiera de los inhibidores de DPP-4. DPP-4 se expresa en los linfocitos; en las publicaciones médicas sobre inmunología la enzima se conoce como CD26. Esta área requiere más escrutinio conforme más pacientes reciben tratamiento con estos compuestos.

OTROS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES

INHIBIDORES DE LA α GLUCOSIDASA

Los inhibidores de la α glucosidasa reducen la absorción intestinal de almidón, dextrinas y disacáridos al inhibir la acción de la α glucosidasa en el borde en cepillo intestinal. Tales fármacos también incrementan la liberación de la hormona glucorreguladora GLP-1 hacia la circulación, lo que puede contribuir a sus efectos hipoglucemiantes. Los fármacos en esta clase incluyen a la **acarbosa**, **miglitol** y **voglibosa**.

DOSIFICACIÓN, ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las dosis de acarbosa y de miglitol son similares. Ambas se encuentran disponibles en forma de tabletas de 25, 50 o 100 mg que deben tomarse antes de los alimentos. El tratamiento debe iniciar con dosis bajas y después se ajusta al alza según sea necesario para equilibrar la glucosa posprandial, HbA1c y los síntomas GI. La acarbosa se absorbe en escasa cantidad; una pequeña cantidad del fármaco alcanza la circulación sistémica y se elimina a través del riñón. La absorción de miglitol es saturable, de la cual 50 a 100% de la dosis alcanza la circulación general; se elimina casi por completo a través de los riñones y se recomienda la reducción de la dosis para pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El efecto adverso más prominente es la malabsorción, flatulencia, diarrea y distensión abdominal. Se han reportado elevaciones leves a moderadas de transaminasas hepáticas con la administración de acarbosa, pero es poco común la hepatopatía sintomática. Se han descrito reacciones cutáneas de hipersensibilidad, pero son poco frecuentes. Hay reportes de casos de hipoglucemia con inhibidores de la glucosidasa α cuando se añaden al tratamiento con insulina o a un secretagogo de dicha hormona. La acarbosa puede disminuir la absorción de digoxina; el miglitol puede disminuir la absorción de propranolol y ranitidina. Los inhibidores de la α glucosidasa están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal en etapa 4.

USOS TERAPÉUTICOS. Los inhibidores de la α glucosidasa están indicados como tratamiento auxiliar a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzan las cifras ideales de glucemia. También pueden utilizarse en combinación con otros antibióticos orales, con insulina o con ambos. En estudios clínicos los inhibidores de la α glucosidasa reducen las cifras de HbA_{1c} en 0.5 a 0.8%, la glucosa en ayuno en 1 mmol y la glucosa posprandial en 2 a 2.5 mmol. Estos fármacos no causan incremento de peso ni tienen efecto significativo en los lípidos plasmáticos.

PRAMLINTIDA

El polipéptido amiloide de los islotes (IAPP, amilina) es un péptido de 37 aminoácidos producido en las células β de los islotes pancreáticos y que se secreta con la insulina. Se ha desarrollado pramlintida para

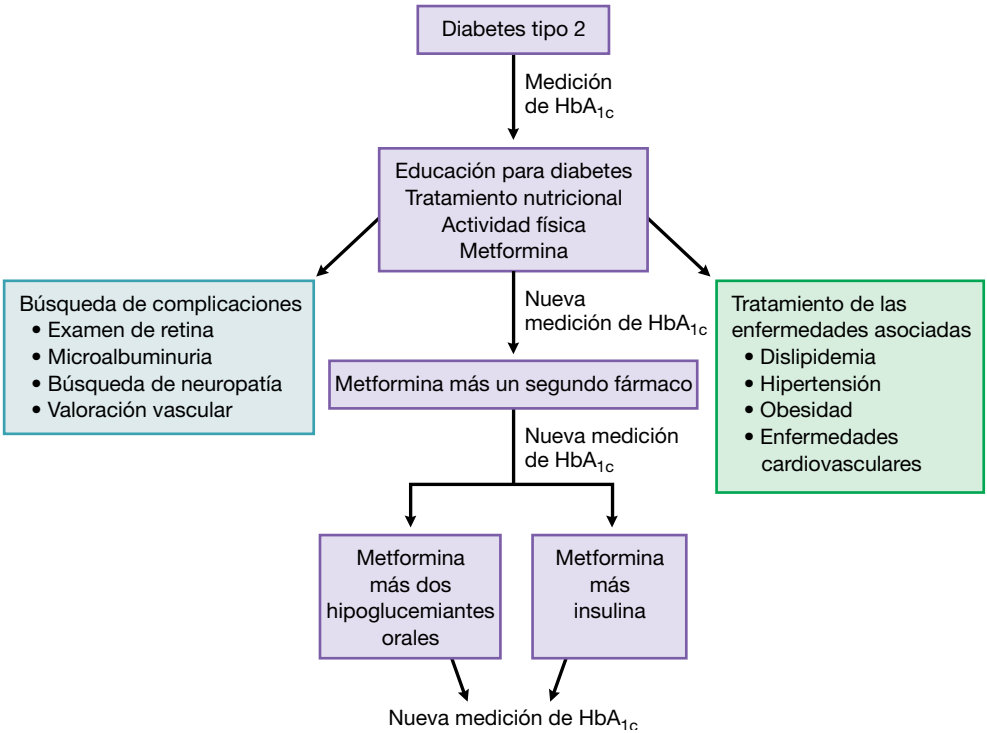


Figura 43-11 *Algoritmo de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2.* Los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, ya sea por glucosa en ayuno, prueba de tolerancia a la glucosa o medición de HbA_{1c} deben recibir capacitación sobre diabetes lo que incluye conocer aspectos médicos del tratamiento nutricional y la actividad física. La mayor parte de los individuos diagnosticados en fechas recientes con diabetes tipo 2 tienen diabetes subclínica o no diagnosticada por varios años antes y deben ser valorados en busca de complicaciones de la diabetes (examen de retina, análisis para búsqueda de proteínas o expresión de albúmina en la orina y valoración clínica para neuropatía periférica o insuficiencia vascular); las enfermedades comunes asociadas (hipertensión y dislipidemia) deben ser tratadas. La metformina es por consenso el tratamiento de primera línea y debe iniciarse al momento del diagnóstico. La incapacidad para alcanzar la cifra ideal de glucemia, por lo general con $HbA_{1c} \leq 7\%$ en tres a cuatro meses, debe llevar a la adición de un segundo fármaco por vía oral. Se refuerzan las modificaciones del estilo de vida en cada consulta y se miden las concentraciones de HbA_{1c} cada tres meses. El tratamiento puede incrementarse a metformina más dos hipoglucemiantes orales o a metformina más insulina, si es necesario.

el tratamiento de la diabetes, una forma sintética de amilina con varias modificaciones de aminoácidos para mejorar su biodisponibilidad; este fármaco puede llevar a cabo sus acciones a través del receptor de amilina en regiones específicas del rombencéfalo. La activación del receptor de amilina causa reducción en la liberación de glucagón, retraso en el vaciamiento gástrico y sensación de saciedad.

DOSIFICACIÓN, ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La pramlintida se administra en forma de inyección subcutánea antes de los alimentos. Este fármaco no se une extensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una semivida de 50 min. El metabolismo y depuración ocurre principalmente a través de los riñones. La dosis en pacientes con diabetes tipo 1 inicia con 15 μg y se ajusta al alza hasta un máximo de 60 μg; en pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial es de 60 μg y la máxima de 120 μg. Por las diferencias en el pH de las soluciones, no debe administrarse en la misma jeringa que la insulina.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los efectos adversos más comunes son la náusea e hipoglucemia. La pramlintida por sí misma no reduce la glucemia, pero se ha observado que la adición a la insulina al momento de la comida incrementa las tasas de hipoglucemia, que en ocasiones es grave. A la fecha se recomienda que las dosis de insulina prandial se reduzcan en 30 a 50% al momento del inicio de la pramlintida y ajustar la dosis más tarde. Por sus efectos en la motilidad GI, la pramlintida está contraindicada en pacientes con gastroparesia y otros trastornos de la motilidad. La pramlintida se clasifica como fármaco de categoría C durante el embarazo. Puede utilizarse en personas con enfermedad renal moderada (depuración de creatinina > 20 ml/min).

USOS TERAPÉUTICOS. La pramlintida es aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2 como tratamiento auxiliar en pacientes que reciben insulina con los alimentos. Se está valorando el uso de la pramlintida como fármaco para la pérdida de peso en individuos no diabéticos.

RESINAS FIJADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

El único secuestrante de ácidos biliares aprobado específicamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 es el *colesevelam*.

MECANISMO DE ACCIÓN. No se conoce el mecanismo por medio del cual los fijadores de ácidos biliares reducen la glucemia. Los secuestrantes de ácidos biliares pueden reducir la absorción de glucosa intestinal, aunque no existe evidencia directa de esto. Los ácidos biliares también actúan como moléculas de señalización a través de receptores nucleares, algunos de los cuales pueden actuar como sensores de glucosa.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Colesevelam está disponible como polvo para solución oral y en tabletas de 625 mg; la dosificación típica es de tres tabletas dos veces al día, antes del almuerzo y la cena o seis tabletas antes de la comida más grande del individuo. La distribución del fármaco se limita al tubo digestivo.

EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los efectos secundarios comunes del colesevelam son GI; hasta en 10% de los pacientes ocurre estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal y náusea. Al igual que otras resinas fijadoras de ácidos biliares, el colesevelam puede incrementar los triglicéridos plasmáticos en personas con tendencia a la hipertrigliceridemia y debe utilizarse con precaución en pacientes con triglicéridos plasmáticos > 200 mg/100 ml. El colesevelam puede interferir con la absorción de los fármacos utilizados a menudo (p. ej., difenilhidantoinato, warfarina, verapamilo, glibenclamida, levotiroxina, etinilestradiol y vitaminas liposolubles). El colesevelam está clasificado como fármaco de categoría B durante el embarazo y no existen contraindicaciones en pacientes con enfermedad hepática o renal.

USOS TERAPÉUTICOS. El colesevelam es una resina fijadora de ácidos biliares aprobada para el tratamiento de la hipercolesterolemia y que puede ser utilizada para la diabetes tipo 2 como fármaco a auxiliar a la dieta y el ejercicio. En estudios clínicos, el colesevelam ha reducido las concentraciones de HbA_{1c} en 0.5% cuando se añade al tratamiento con metformina, sulfonilureas o insulina en individuos con diabetes tipo 2.

BROMOCRIPTINA

Se aprobó una formulación de bromocriptina (un agonista de los receptores de dopamina) para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero no se encuentra disponible en Estados Unidos. La bromocriptina es un tratamiento establecido para la enfermedad de Parkinson e hiperprolactinemia (capítulos 13, 22 y 38). Los efectos de la bromocriptina en la glucemia son leves y pueden reflejar una acción en el SNC.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO PARA LA DIABETES TIPO 2

TRATAMIENTO PROGRESIVO DE LA DIABETES TIPO 2

Existen varios algoritmos o diagramas de flujo útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (figura 43-11). Se pueden realizar diversas combinaciones con los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 si no se alcanzan los objetivos terapéuticos para la glucemia. En el cuadro 43-8 se resumen los fármacos disponibles para el tratamiento de la diabetes.

HIPOGLUCEMIA

En ausencia de ayuno prolongado, los seres humanos sanos casi nunca tienen concentraciones de glucosa en sangre inferiores a 3.5 mmol. Esto se debe a un sistema contrarregulador neuroendocrino muy adaptado que evita la hipoglucemia aguda, una situación peligrosa y potencialmente letal. Los dos principales escenarios clínicos para la hipoglucemia son:

- Tratamiento de la diabetes.
- Producción inapropiada de insulina endógena o de una sustancia similar a la insulina por un tumor de los islotes pancreáticos (insulinomas) o por un tumor que no afecta los islotes.

La hipoglucemia en el primer escenario puede ocurrir en estado de ayuno o después del consumo de alimentos, mientras que en el segundo escenario, la hipoglucemia ocurre casi exclusivamente en ayuno o en el estado que se presenta después de la absorción de los alimentos. Algunos fármacos que no se utilizan para el tratamiento de la diabetes favorecen la hipoglucemia (cuadro 43-3).

El efecto secundario más común y más grave relacionado con el tratamiento de la diabetes es la hipoglucemia. Aunque es una reacción secundaria con diversos tratamientos orales, es más intensa y grave con el tratamiento con insulina. La

Cuadro 43-8

Comparación de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes.

	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS	REDUCCIÓN DE HbA_{1C} (%)[a]	VENTAJAS DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS	DESVENTAJAS DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS	CONTRAINDICACIONES
Orales						
Biguanidas[c]	↓ Producción de glucosa hepática.	Metformina	1 a 2	Sin cambios en el peso, no causa hipoglucemia, bajo costo.	Diarrea, náuseas, acidosis láctica.	Tasa de filtración glomerular < 50 ml/min, insuficiencia cardiaca congestiva, estudios con medio de contraste radiográfico, pacientes con enfermedades graves, acidosis.
Inhibidores de la α-glucosidasa[c]	↓ Absorción GI de glucosa.	Acarbosa, miglitol	0.5 a 0.8	Reduce la glucemia posprandial.	Flatulencia gastrointestinal, pruebas de función hepática.	Enfermedad hepática/renal.
Inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-4[c]	Prolongada acción de GLP-1 endógena.	Saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	0.5 a 1	No causa hipoglucemia.		Debe reducirse la dosis en caso de enfermedad renal.
Secretagogos de insulina: sulfonilureas[c]	↑ Secreción de insulina.	Véase el texto y el cuadro 43-7	1 a 2	Bajo costo.	Hipoglucemia, aumento de peso.	Enfermedad hepática/renal.
Secretagogos de insulina: no sulfonilureas[c]	↑ Secreción de insulina.	Véase el texto y el cuadro 43-7	1 a 2	Inicio de acción más breve, reducción de la glucosa posprandial.	Hipoglucemia.	Enfermedad hepática/renal.
Tiazolidinedionas[c]	↓ Resistencia a la insulina, ↑ Utilización de glucosa.	Rosiglitazona, pioglitazona	0.5 a 1.4	Reducción de las necesidades de insulina.	Edema periférico, insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso, fracturas, edema de la mácula. La rosiglitazona puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.	Insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía.
Secuestran de ácidos biliares[c]	Se une a los ácidos biliares; se desconoce el mecanismo por el cual reduce las concentraciones de glucosa.	Colesevelam	0.5		Estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, aumento de los triglicéridos, interfiere con la absorción de otros fármacos, obstrucción intestinal.	

(*continúa*)

Cuadro 43-8

Comparación de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes (*continuación*).

	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS	REDUCCIÓN DE HbA_{1C} (%)[a]	VENTAJAS DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS	DESVENTAJAS DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS	CONTRAINDICACIONES
Parenteral						
Insulina	↑ Utilización de glucosa, ↓ La producción de glucosa hepática; otras funciones anabólicas.	Véase el texto y el cuadro 43-5	Sin límites	Perfil de seguridad conocido.	Inyección, incremento de peso, hipoglucemia.	
Agonistas de GLP-1[c]	↑ Insulina, ↓ Glucagón, reduce el vaciamiento gástrico, saciedad.	Exenatida, liraglutida	0.5 a 1	Pérdida de peso.	Inyección, náuseas, incrementan el riesgo de hipoglucemia con secretagogos de insulina, pancreatitis.	Enfermedades renales, fármacos que reducen la motilidad GI, pancreatitis.
Agonistas de amilina[b,c]	Reducción del vaciamiento gástrico, ↓ Glucagón.	Pramlintida	0.25 a 0.5	Reduce la glucemia posprandial; pérdida de peso.	Inyección, náusea, aumentan el riesgo de hipoglucemia con insulina.	Fármacos que también reducen la motilidad GI.
Tratamiento médico y nutricional con actividad física[c]	↓ Insulina, resistencia ↑ Secreción de insulina.	Dieta hipo calórica y con bajo contenido de grasa, ejercicio	1 a 3	Otros beneficios para la salud.	Es difícil el apego terapéutico, baja tasa de éxito a largo plazo.	

[a] *La reducción absoluta de HbA_{1c} depende en parte de la cifra inicial de HbA_{1c}.*
[b] *Utilizado en combinación con la insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 1.*
[c] *Utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.*

Fuente: Adaptado con autorización de Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine , 17a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008. Copyright ©2008 por The McGraw-Hill Companies, Inc. todos los derechos reservados.

hipoglucemia puede ser consecuencia de una dosis inapropiadamente grande, de un desequilibrio entre el tiempo para que la insulina alcance sus concentraciones máximas y el consumo de alimentos o por la superposición de factores adicionales que incrementan la sensibilidad a la insulina (p. ej., insuficiencia hipofisaria o suprarrenal) o que incrementan la captación de glucosa no relacionada con la insulina (p. ej., ejercicio). La hipoglucemia es el principal factor de riesgo que siempre debe sopesarse contra los beneficios de los esfuerzos por normalizar el control de la glucosa.

La primera respuesta fisiológica a la hipoglucemia es la reducción de la secreción endógena de insulina, que ocurre con concentraciones plasmáticas cercanas a 70 mg/100 ml (3.9 mmol); más tarde, se liberan las hormonas contrarreguladoras (epinefrina, glucagón, hormona de crecimiento, cortisol y norepinefrina). Se detectan los primeros síntomas de hipoglucemia con concentraciones plasmáticas de glucosa de 60 a 80 mg/100 ml (3.3 a 4.4 mmol). Primero se observan datos como diaforesis, apetito, parestesias, palpitaciones, temblor y ansiedad, que se originan sobre todo por la acción del sistema nervioso autónomo. La dificultad para concentrarse, confusión, debilidad, somnolencia, sensación de calor, mareo, visión borrosa y pérdida de la conciencia (síntomas más importantes de la neuroglucopenia) suelen observarse con concentraciones plasmáticas de glucosa más bajas que aquellas que desencadenan los síntomas de respuesta del sistema nervioso autónomo.

En pacientes con diabetes tipo 1 y 2 de larga duración, ocurre deficiencia de la respuesta secretora de glucagón con la hipoglucemia, por lo que se incrementa la incidencia de hipoglucemia grave. La hipoglucemia grave puede ocasionar convulsiones y estado de coma. Con la fácil disponibilidad de vigilancia domiciliaria de la glucemia, la hipoglucemia puede documentarse en la mayor parte de los pacientes que experimentan síntomas sugestivos. La hipoglucemia que ocurre durante el sueño puede ser difícil de detectar pero puede sospecharse por el antecedente de cefaleas matutinas, diaforesis nocturna o síntomas de hipotermia. La hipoglucemia leve a moderada puede tratarse con la ingestión de glucosa (15 g de carbohidratos). Cuando la hipoglucemia es grave, debe tratarse con glucosa intravenosa o con inyección de glucagón.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

El **glucagón** es una cadena polipeptídica de 29 aminoácidos producida hoy en día por medio de tecnología de DNA recombinante. El glucagón interactúa con una GPCR en la membrana plasmática de las células efectoras que produce señales a través de G_s. El efecto primario del glucagón en el hígado es mediado por cAMP. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la hipoglucemia grave, en particular en pacientes diabéticos cuando no pueden consumir con seguridad glucosa oral y no se dispone de glucosa intravenosa.

Para reacciones hipoglucémicas, se administra 1 mg/día intravenosa, intramuscular o subcutánea. Después de la respuesta inicial al glucagón, debe administrarse glucosa al paciente o debe favorecerse el consumo de alimentos para evitar la hipoglucemia recurrente. Los efectos secundarios más frecuentes son náusea y vómito.

El **diazóxido** es una benzotiadiazina antidiurética, antihipertensivo, que produce acciones hiperglucémicas potentes cuando se administra por vía oral. La hiperglucemia es consecuencia principalmente de la inhibición de la secreción de insulina. El fármaco interactúa con los conductos de K_{ATP} en la membrana de las células β y previene el cierre o prolonga el tiempo en que permanece abierto; este efecto es opuesto al de las sulfonilureas (figura 43-3).

La dosis habitual es de 3 a 8 mg/kg/día en adultos y niños y de 8 a 15 mg/kg/día en lactantes y recién nacidos. El fármaco puede causar náusea y vómito y por tanto se debe administrar en dosis divididas con los alimentos. El diazóxido circula en gran medida unido a las proteínas plasmáticas y tiene una semivida cercana a 48 h. El diazóxido tiene varios efectos secundarios incluidos la retención de Na^+ y de líquidos, hiperuricemia, hipertricosis, trombocitopenia y leucopenia, lo cual limita su uso. Pese a estos efectos secundarios, el fármaco puede ser de utilidad en pacientes con insulinomas inoperables y en niños con hiperinsulinismo neonatal.

OTRAS HORMONAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

SOMATOSTATINA. La somatostatina (SST) es producida por las células δ de los islotes pancreáticos, células del tubo digestivo y en el sistema nervioso central; es un péptido de 14 a 28 aminoácidos que actúa a través de una familia de cinco GPCR, $SSTR_{1-5}$. La SST inhibe una amplia variedad de secreciones endocrinas y exocrinas, incluida la TSH y GH hipofisarias, gastrina, motilina, VIP, glicentina, insulina, glucagón y polipéptido pancreático de los islotes del páncreas. La participación fisiológica de la somatostatina no se ha definido con precisión, pero su semivida corta (3 a 6 min) evita su uso terapéutico. Los análogos de acción prolongada, como el octreótido y lanreótido son útiles para el tratamiento de tumores carcinoides, glucagonomas, VIPomas y acromegalia (capítulo 38). A menudo ocurren anomalías de la vesícula biliar (cálculos y lodo biliar) con el uso crónico de análogos de la somatostatina, además de síntomas gastrointestinales.

capítulo 44 Fármacos que afectan la homeostasis de los minerales y el recambio óseo

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DE LOS MINERALES

CALCIO

El calcio elemental es esencial para diversas funciones biológicas. En su forma ionizada, Ca^{2+}, es un componente importante del flujo de corriente a través de membranas excitables. El Ca^{2+} es vital para la contracción muscular y para la fusión y liberación de las vesículas de almacenamiento. En un intervalo submicromolar, el Ca^{2+} intracelular actúa como un segundo mensajero crítico (capítulo 3). En el líquido extracelular, la concentración milimolar de Ca^{2+} favorece la acumulación de la sangre y apoya la formación y remodelación continua del esqueleto.

En comparación con las concentraciones milimolares de Ca^{2+} extracelular, el Ca^{2+} libre intracelular se mantiene en bajas concentraciones, cercanas a 100 nmol en las células en su estado basal, por la expulsión activa a través de la participación de Ca^{2+}-ATPasa, por el intercambio de Na^{+}/Ca^{2+} y por la acumulación en las redes de almacenamiento celulares como el retículo sarcoplásmico. Los cambios en el Ca^{2+} citosólico (liberado de los almacenes intracelulares o que penetra a través de los conductos de membrana para Ca^{2+}) puede modular sus sitios efectores, a menudo mediante la interacción con la *calmodulina*, una proteína transportadora de Ca^{2+}. La rápida cinética de asociación-disociación de Ca^{2+} y su afinidad relativamente elevada y selectividad por los dominios fijadores de Ca^{2+} permite la regulación eficaz de Ca^{2+} en intervalos de 100 nmol a 1 μmol.

El contenido corporal de calcio en adultos sanos, varones y mujeres, respectivamente, es de alrededor de 1 300 y 1 000 g, de los cuales 99% se encuentra en huesos y dientes. El Ca^{2+} en el líquido extracelular se encuentra estrictamente regulado en límites estrechos. En seres humanos adultos, las concentraciones normales séricas de Ca^{2+} varían de 8.5 a 10.4 mg/100 ml (4.25 a 5.2 meq/L, 2.1 a 2.6 mmol) e incluyen tres formas químicas distintas de Ca^{2+}: *ionizado* (50%), *unido a proteínas* (40%) y *formando complejos* (10%). Así, mientras que la concentración plasmática total de Ca^{2+} es cercana a 2.5 mmol, la concentración de Ca^{2+} ionizado en plasma es cercana a 1.2 mmol. En la figura 44-1 se ilustran de manera esquemática los diversos sitios de almacenamiento de Ca^{2+}. Sólo el Ca^{2+} difusible (la forma ionizada y en forma de complejo) pueden cruzar las membranas celulares. Del Ca^{2+} plasmático unido a proteínas, casi 90% corresponde al transportado en la albúmina; es de esperarse que un cambio en la concentración de albúmina plasmática de 1 g/100 ml de la cifra normal cercana a 4 g/100 ml alteren las concentraciones totales de Ca^{2+} en casi 0.8 mg/100 ml. El restante 10% del Ca^{2+} sérico forma complejos con aniones polivalentes pequeños, principalmente fosfato y citrato. El grado de formación de complejos depende del pH del entorno y de las concentraciones de Ca^{2+} ionizado y del calcio que forma complejos con aniones. El Ca^{2+} ionizado es el componente con relevancia fisiológica, que media los efectos benéficos del calcio y que cuando se altera, produce los signos y síntomas característicos de hipocalcemia o hipercalcemia. La concentración de Ca^{2+} extracelular está controlada estrechamente por hormonas que afectan la entrada de calcio al intestino y que salen del riñón; cuando es necesario, estas hormonas regulan la movilización de las grandes reservas esqueléticas.

Almacenamiento de calcio. El esqueleto contiene 99% del calcio corporal total en forma cristalina, como el mineral hidroxiapatita; otros iones incluyen Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+} y F^{-}, que también están presentes en los cristales óseos. El contenido de Ca^{2+} en estado de equilibrio en los huesos refleja el efecto neto de la reabsorción ósea y de la formación de hueso.

Absorción y excreción de calcio. En Estados Unidos, casi 75% del Ca^{2+} dietético se obtiene de la leche y productos lácteos. El consumo adecuado de Ca^{2+} es de 1 300 mg/día en adolescentes y de 1 000 mg/día en adultos. Después de los 50 años de edad, el consumo adecuado es de 1 200 mg/día. En la figura 44-2 se ilustran los componentes del recambio diario de Ca^{2+} en todo el cuerpo. El Ca^{2+} penetra al organismo sólo a través del intestino. En la porción proximal del duodeno ocurre en el *transporte activo de Ca^{2+} dependiente de vitamina D*, mientras que en la *difusión facilitada* a lo largo de todo el intestino delgado explica la mayor parte de la captación total de Ca^{2+}. Esta captación se equilibra con la pérdida intestinal obligada diaria de Ca^{2+}, que es cercana a 150 mg/día y que refleja el contenido de Ca^{2+} de las secreciones biliares y de las mucosas y del desprendimiento de las células intestinales. La eficacia de

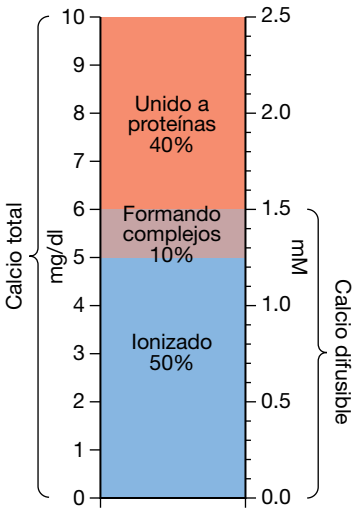


Figura 44-1 *Distribución del calcio en el suero.* La concentración se expresa como mg/100 ml en el eje del lado izquierdo y en mmol en el lado derecho. La concentración sérica total de calcio es de 10 mg/100 ml o 2.5 mmol, dividido en tres sitios en el suero: unido a proteínas (40%), formando complejos con aniones pequeños (10%) y calcio ionizado (50%). Las formas ionizadas y en complejos representan las formas del calcio susceptibles de difusión.

la absorción intestinal de Ca^{2+} tiene relación inversa con el consumo de calcio. Así, una dieta con bajo contenido de calcio ocasiona incremento compensador en la absorción fraccional en parte por la activación de la vitamina D. Estados patológicos relacionados con esteatorrea, diarrea crónica, o malabsorción favorecen la pérdida fecal de Ca^{2+}. Fármacos como los glucocorticoides y difenilhidantoinato disminuyen el transporte intestinal de Ca^{2+}.

La excreción urinaria de Ca^{2+} es la diferencia neta entre la cantidad filtrada en el glomérulo y la cantidad reabsorbida. Cada día se filtran alrededor de 9 g de Ca^{2+}, de los cuales se reabsorbe más de 98% en los túbulos. La eficacia de la absorción es regulada en gran medida por la acción de la parathormona (PTH) y es influida por el Na^{+} filtrado, por la presencia de aniones no absorbibles y por diuréticos (capítulo 25).

FOSFATO

El fosfato está presente en el plasma, en el líquido extracelular, en los fosfolípidos de la membrana celular, en el líquido intracelular, colágena y tejido óseo. Más de 80% del fósforo corporal total se encuentra en el hueso; casi 15% se encuentra en los tejidos blandos. Además, el fosfato es un constituyente dinámico del metabolismo intermedio y energético y es un regulador fundamental de la actividad enzimática

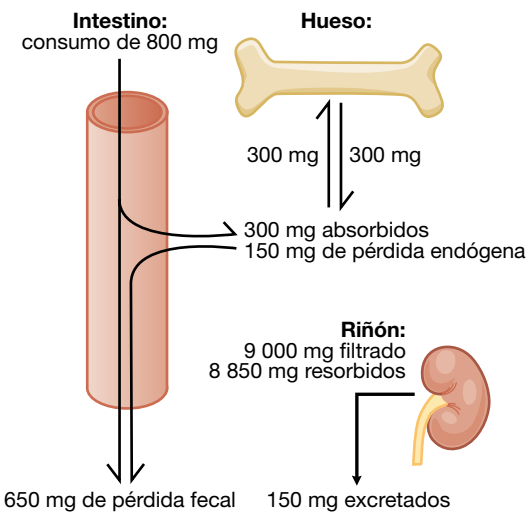


Figura 44-2 *Recambio corporal diario de calcio.* (Adaptada con autorización de Yanagawa N., Lee D.B.N. Renal handling of calcium and phosphorus. En: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, Nueva York: Raven Press; 1992, pp 3-40.)

cuando se transfiere a través de proteínas cinasas del ATP a los residuos de serina, treonina y tirosina susceptibles de fosforilación. Desde el punto de vista biológico, el fósforo (P) existe en su forma orgánica e inorgánica (P_i). Las formas orgánicas incluyen fosfolípidos y diversos ésteres orgánicos. En el líquido extracelular, la mayor parte del fósforo está presente como fosfato inorgánico en forma de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4. La concentración de fosfato inorgánico (P_i) modifica las concentraciones hísticas de Ca^{2+} y desempeña una función importante en la excreción renal de H^+. En el hueso, el fosfato forma complejos con Ca^{2+} en forma de hidroxiapatita y fosfato de calcio.

Absorción, distribución y excreción. El fosfato se absorbe en el tubo digestivo y en cantidad limitada, se secreta a través del mismo. El fosfato es un componente ubicuo de los alimentos ordinarios; incluso los regímenes alimentarios inadecuados rara vez causan deficiencia de fosfato. El transporte de fosfato desde la luz intestinal es un proceso activo, dependiente de energía, que es regulado por varios factores, principalmente por la vitamina D, la cual estimula su absorción. En adultos, casi dos terceras partes del fosfato ingerido se absorbe y se excreta casi por completo a través de la orina. En niños en crecimiento, el equilibrio de fosfato es positivo y las concentraciones plasmáticas del mismo son más elevadas que las de los adultos.

La excreción de fosfato en la orina representa la diferencia entre la cantidad filtrada y la reabsorbida. Más de 90% del fosfato plasmático se filtra al nivel del glomérulo y casi 80% se reabsorbe activamente, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. La absorción renal de fosfato es regulada por diversas hormonas y otros factores; las más importantes incluyen PTH y el fosfato dietético mientras que el volumen extracelular y el equilibrio ácido básico participa en menor grado. La deficiencia dietética de fosfato causa regulación descendente de los transportadores renales de fosfato y disminuye su excreción, mientras que una dieta rica en fosfato incrementa la excreción del mismo; estos cambios son independientes de cualquier efecto sobre las concentraciones plasmáticas de P_i, Ca^{2+} o PTH. La PTH incrementa la excreción urinaria de fosfato al antagonizar su absorción. La expansión del volumen plasmático incrementa la excreción urinaria de fosfato.

PARTICIPACIÓN DEL FOSFATO EN LA ACIDIFICACIÓN DE LA ORINA. El fosfato se concentra de manera progresiva en el túbulo renal y se transforma en el sistema amortiguador más abundante en el túbulo distal que la porción terminal de la nefrona. El intercambio de H^+ y Na^+ en la orina tubular convierte Na_2HPO_4 a NaH_2PO_4, lo que permite la excreción de grandes cantidades de ácido sin reducir el pH urinario a un grado que podría impedir el transporte de H^+.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL FOSFATO. Las sales del fosfato se emplean como laxante suaves (capítulo 46).

REGULACIÓN HORMONAL DE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FOSFATO

Varias hormonas interactúan para regular el equilibrio de Ca^{2+} y fosfato extracelulares. Los más importantes son PTH y la *1,25-dihidroxi vitamina* D_3 (*calcitriol*) que regula la homeostasis del mineral por sus efectos en el riñón, intestino y hueso (figura 44-3).

PARATHORMONA

La PTH es un polipéptido que ayuda a regular el Ca^{2+} plasmático al afectar la resorción ósea y la formación de hueso, la excreción y reabsorción renal de Ca^{2+} y la síntesis de calcitriol (y de esta forma, la absorción de Ca^{2+} en el tubo digestivo).

La PTH es una cadena polipeptídica de 84 aminoácidos con masa molecular de alrededor de 9 500 daltons. La actividad biológica se asocia con el extremo amino terminal del péptido; se necesitan los residuos 1 a 27 para la unión óptima al receptor de PTH y para la actividad hormonal. Los derivados carecen del primero y segundo residuos para unirse los receptores de PTH, pero no activan las vías de señalización de cAMP o de IP_3-Ca^{2+}. Los fragmentos de PTH carecen de los primeros seis aminoácidos que inhiben la acción de PTH.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN. La PTH se sintetiza en forma de un péptido de 115 aminoácidos conocido como *preproparathormona*, que se convierte a *proparathormona* por desdoblamiento de 25 residuos de aminoácidos del extremo amino terminal en el retículo endoplásmico. La proparathormona se convierte a PTH en el complejo de Golgi y por el desdoblamiento de seis residuos de aminoácidos. La PTH(1-84) se ubica en los gránulos secretores hasta que son vertidos a la circulación. La PTH(1-84) tiene una semivida en plasma cercana a 4 min; 90% de su eliminación ocurre en el hígado y riñón. La proteólisis de PTH genera fragmentos pequeños (p. ej., un fragmento amino terminal de 33-36 aminoácidos que tiene actividad plena, un péptido más grande del extremo carboxilo terminal y PTH [7-84]). La PTH(7-84) y otros fragmentos de PTH truncados en el número de aminoácidos suelen ser eliminados de la circulación, de forma predominante a través de los riñones, mientras que la PTH intacta también se elimina por mecanismos extrarrenales.

Funciones fisiológicas. La principal función de la PTH es conservar una concentración constante de Ca^{2+} y P_i en el líquido extracelular. Los principales procesos regulados incluyen la absorción renal de Ca^{2+} y P_i y la movilización

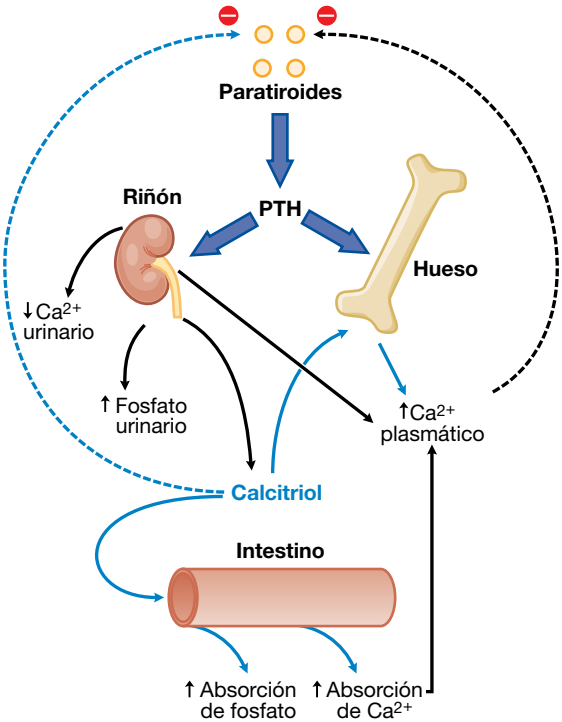


Figura 44-3 *Homeostasis del calcio y su regulación por la parathormona (PTH) y 1,25 dihidroxi vitamina D.* La PTH tiene efectos estimuladores en el hueso y riñón, lo que incluye la estimulación de la actividad de la 1α hidroxilasa en las mitocondrias renales, lo que ocasiona incremento en la producción de 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol) a partir de 25-hidroxicolecalciferol, el metabolito monohidratado de la vitamina D (figura 44-5). El calcitriol es el metabolito con actividad biológica de la vitamina D.

ósea de Ca^{2+} (figura 44-3). Las acciones de la PTH son mediadas al menos por dos receptores: los receptores PTH_1 y PTH_2. Ambos son GPCR que se acoplan con G_s y G_q en una forma específica con el tipo celular. La PTH también puede activar la fosfolipasa D a través de la vía de $G_{12/13}$-RhoA. Un tercer receptor, el receptor CPTH interactúa con formas de PTH que están truncadas en el extremo amino terminal, que contiene la mayor parte del extremo carboxilo terminal y que son inactivos en el receptor PTH_1; estos receptores CPTH se expresan en osteocitos.

Regulación de la secreción. El Ca^{2+} plasmático es el principal factor que regula la secreción de PTH. Conforme disminuye la concentración de Ca^{2+}, se incrementa la secreción de PTH; la hipocalcemia induce hipertrofia e hiperplasia de las glándulas paratiroides. Por el contrario, si la concentración de Ca^{2+} es elevada, disminuye la secreción de PTH. Los cambios en el Ca^{2+} plasmático regula la secreción de PTH por medio de un *receptor sensible a calcio* (CaSR) relacionado con la membrana en las células paratiroides. El CaSR es una GPCR que se acopla con G_q y G_i. La ocupación de CaSR por el Ca^{2+} estimula la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} lo que conduce a la activación de PKC; esto ocasiona la inhibición de la secreción de PTH, un caso inusual en el cual la elevación de Ca^{2+} celular inhibe la secreción (otro caso ocurre en las células granulosas en el complejo yuxtaglomerular del riñón, donde la elevación de Ca^{2+} celular inhibe la secreción de renina). La activación simultánea de la vía G_i por Ca^{2+} reduce la síntesis de cAMP y disminuye la actividad de PKA, también una señal negativa para la secreción de PTH. Por el contrario, la reducción de la ocupación de CaSR por Ca^{2+} reduce la señalización a través de G_i y G_q, con lo que se favorece la secreción de PTH. Otros fármacos que incrementan las concentraciones de cAMP en la célula paratiroidea, como los agonistas de los receptores β adrenérgicos y la dopamina, también incrementan la secreción de PTH pero mucho menos de lo que ocurre con la hipocalcemia. El metabolito activo de la vitamina D, 1,25 dihidroxi vitamina D (*calcitriol*) suprime directamente en la expresión génica. La hipermagnesemia o hipomagnesemia graves pueden inhibir la secreción de PTH.

Efectos en el hueso. La elevación crónica de PTH incrementa la resorción ósea y por tanto aumenta la liberación de Ca^{2+} al líquido extracelular, mientras que la exposición intermitente a PTH favorece las acciones anabólicas. El principal sitio celular efector para la PTH es el osteoblasto.

Efectos en el riñón. En el riñón, la PTH incrementa la eficacia de la reabsorción de Ca^{2+}, inhibe la reabsorción tubular de fosfato y estimula la conversión de vitamina D a su forma activa, 1,25-dihidroxi vitamina D_3 (calcitriol; figura 44-3). Como resultado, el Ca^{2+} filtrado se retiene con avidez y su concentración se incrementa en el plasma, mientras se excreta fosfato y se reducen sus concentraciones plasmáticas. La 1,25 dihidroxi vitamina D_3 recién sintetizada interactúa con receptores específicos de gran afinidad en el intestino para incrementar la eficacia de la absorción intestinal de Ca^{2+}, con lo que se contribuye al incremento en el Ca^{2+} plasmático.

Síntesis de calcitriol. El paso final en la activación de la vitamina D a calcitriol ocurre en el riñón, en las células del túbulo contorneado proximal. Tres reguladores principales controlan la actividad enzimática de la 25-hidroxi vitamina D_3-1α hidroxilasa, la cual cataliza este paso: P_i, PTH y Ca^{2+} (véase más adelante para una revisión adicional). La reducción del contenido de fosfato circulante o en los tejidos incrementa con rapidez la producción de calcitriol, mientras que la hiperfosfatemia o hipercalcemia la suprimen. La PTH estimula con potencia la síntesis de calcitriol. Así, cuando la hipocalcemia causa incremento de las concentraciones de PTH, la reducción del P_i circulante dependiente de PTH y un efecto más directo de la hormona en la 1α-hidroxilasa ocasionan incremento en las concentraciones circulantes de calcitriol.

Regulación integrada de la concentración extracelular de Ca^{2+} por acción de la PTH. Las reducciones incluso leves del Ca^{2+} sérico estimulan la secreción de PTH. Con la hipocalcemia prolongada, se induce la producción de 1α-hidroxilasa renal, se incrementa la síntesis y liberación de calcitriol, lo que estimula directamente la absorción intestinal de Ca^{2+} (figura 44-3) y se incrementa el paso de calcio del hueso hacia el líquido extracelular. Con la hipocalcemia grave y prolongada, se activan nuevas unidades de remodelación ósea para restablecer las concentraciones circulantes de Ca^{2+}, aunque a expensas de la integridad del esqueleto. Cuando se incrementa la actividad plasmática de Ca^{2+}, disminuye la secreción de PTH y disminuye la reabsorción tubular de Ca^{2+}. La reducción de la PTH circulante favorece la conservación renal de fosfato, y la disminución de las concentraciones de PTH y el incremento de fosfato disminuyen la producción de calcitriol y por tanto se reduce la absorción intestinal de Ca^{2+}. Por último, se suprime la remodelación ósea. Estos eventos fisiológicos integrados aseguran una respuesta coherente a las modificaciones positivas o negativas de las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}.

VITAMINA D

La vitamina D es una hormona más que una vitamina y desempeña una función activa en la homeostasis de Ca^{2+}. Las acciones biológicas de la vitamina D son mediadas por el receptor de vitamina D (VDR), un receptor nuclear. La vitamina D es el nombre aplicado a dos sustancias liposolubles relacionadas, la vitamina D_3 (*colecalciferol*) y vitamina D_2 (*ergocalciferol*) (figura 44-4) que comparten la capacidad para evitar o curar el raquitismo. En seres humanos no existen diferencias prácticas en las potencias para corregir el raquitismo de la vitamina D_2 y vitamina D_3. Por tanto, para hacer referencia a éstas, se utiliza el término colectivo "vitamina D".

La principal provitamina encontrada en los tejidos animales es la 7-dehidrocolesterol, que se sintetiza en la piel. La exposición de la piel a la luz solar convierte el 7-dehidro colesterol a colecalciferol (vitamina D_3). El ergosterol se encuentra sólo en plantas y hongos y es la provitamina para la vitamina D_2 (ergocalciferol). La vitamina D_2 es un constituyente activo de varias preparaciones vitamínicas comerciales y se encuentra presente en el pan y la leche radiadas.

NECESIDADES EN SERES HUMANOS Y MEDICIÓN POR UNIDADES. Aunque la luz solar proporciona suministros adecuados de vitamina D en la región ecuatorial, en climas templados la radiación solar insuficiente sobre la piel, en especial en periodos invernales, puede hacer necesaria la administración de complementos dietéticos de vitamina D. Las concentraciones séricas de esta última varían ampliamente, lo que tal vez refleje las bases genéticas, dieta, latitud, tiempo consumido en exteriores, tamaño corporal, etapa del desarrollo, estado de salud así como las concentraciones plasmáticas de *proteína transportadora de vitamina D*, una globulina α específica. Las acciones de la vitamina D pueden variar con la expresión de componentes de las vías sintéticas y de acción de la vitamina D. Otros factores que contribuyen al incremento de la deficiencia de vitamina D pueden incluir disminución del consumo de alimentos enriquecidos con vitamina D por preocupaciones sobre el consumo de grasa; reducción del consumo de lácteos; incremento en el uso de pantallas solares y disminución de la exposición a la luz solar con el fin de reducir el riesgo de cáncer cutáneo y evitar el envejecimiento prematuro por exposición a la radiación ultravioleta, así como el incremento a la prevalencia y duración de la alimentación exclusiva al seno materno (la leche materna es una fuente inadecuada de vitamina D). No existe un consenso con respecto al consumo óptimo de vitamina D. El *U.S. Institute of Medicine* sugiere alcanzar una concentración sérica de 25-OH vitamina D de 50 nmol/L (20 ng/ml) y se recomienda un consumo diario para la mayor parte de niños y adultos de 600 UI (15 µg) por día (cuadro 44-1).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las vitaminas D_2 y D_3 se absorben en el intestino delgado. La bilis es esencial para la absorción adecuada de vitamina D (capítulo 46). La principal vía de excreción de la vitamina D_3 es a través de la bilis. Los pacientes con cirugía de derivación intestinal o con enteropatía inflamatoria podrían no absorber suficiente vitamina D para conservar concentraciones normales; las afecciones hepáticas o biliares pueden alterar gravemente la absorción de esta vitamina. La vitamina D absorbida, circula en la sangre en asociación con la proteína transportadora de vitamina D. Esta vitamina desaparece del plasma con una semivida de 20 a 30 h, pero se almacena en depósitos adiposos por periodos prolongados.

ACTIVACIÓN METABÓLICA. La vitamina D requiere la modificación para tornarse activa desde el punto de vista biológico. El principal metabolito activo es la 1α,25-dihidroxi vitamina D (*calcitriol*), que es producto de dos hidroxilaciones sucesivas (figura 44-4).

25-hidroxilación de la vitamina D. La hidroxilación inicial ocurre en el *hígado* para producir 25-OH-colecalciferol (25-OHD o *calcifediol*) y 25-OH-ergocalciferol, respectivamente. La 25-OHD es la principal forma circulante de vitamina D_3; tiene una semivida biológica de 19 días y sus concentraciones normales en estado de equilibrio son de 15 a 50 ng/ml.

1α hidroxilación de la 25-OHD. Después de su producción en el hígado, la 25-OHD alcanza la circulación y es transportada por la globulina transportadora de vitamina D. La activación final ocurre principalmente en el *riñón*, donde la enzima 1α-hidroxilasa en los túbulos proximales convierte la 25-OHD a *calcitriol*, en un proceso regulado de forma estricta (figura 44-5). El calcitriol controla la actividad de 1α-hidroxilasa por un mecanismo de retroalimenta-

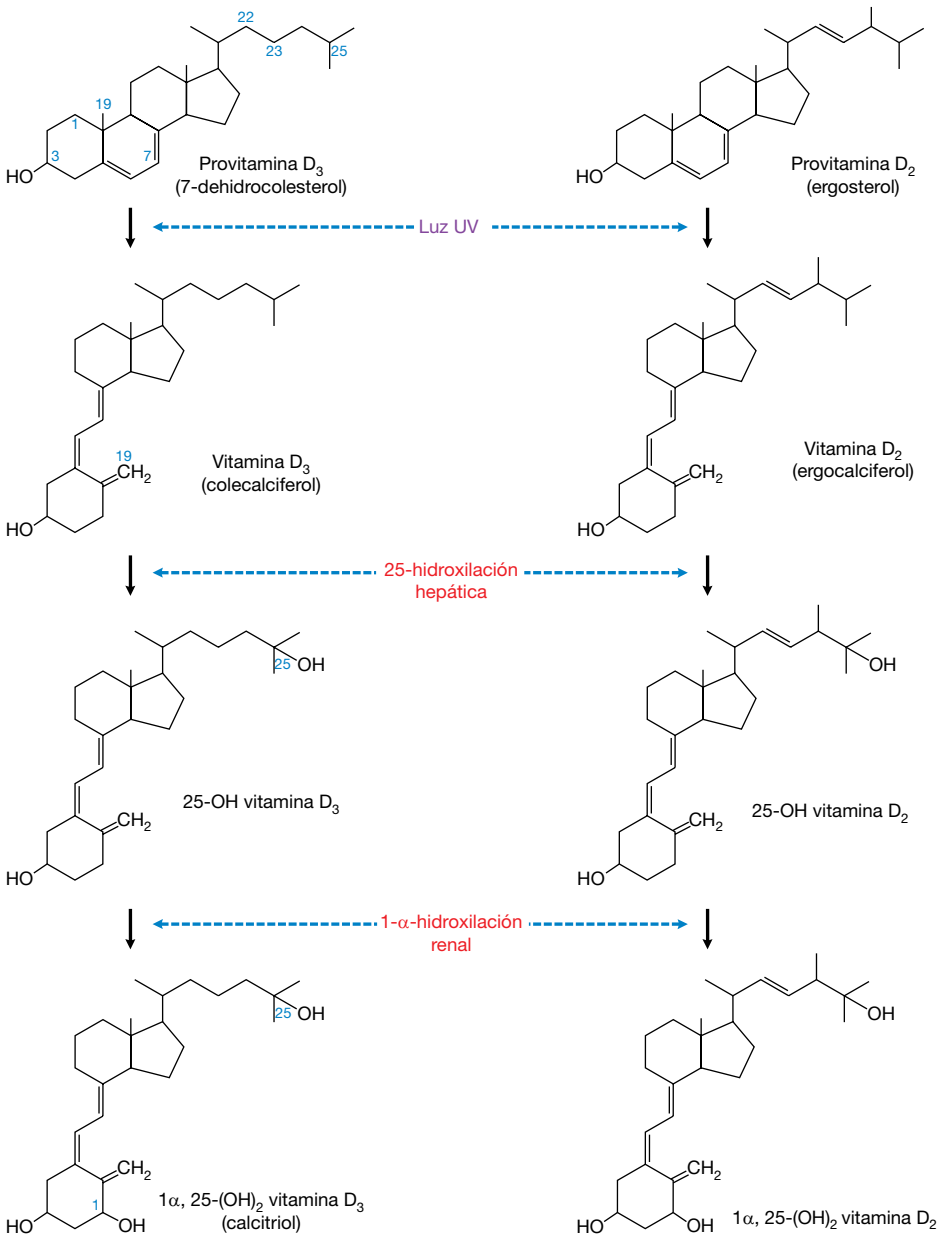


Figura 44-4 *Fotobiología y vías de producción de la vitamina D y su metabolismo.*

Cuadro 44-1

Dosis diaria recomendada de Ca^{2+} y vitamina D.

GRUPO ETARIO	CALCIO (mg/día)	VITAMINA D (UI/día)
Lactantes de 0 a seis meses	200	400
Lactantes de seis a 12 meses	260	400
1 a 3 años de edad	700	600
4 a 8 años de edad	1 000	600
9 a 18 años de edad	1 300	600
19 a 70 años de edad	1 000	600
Mujeres de 51 a 70 años de edad	1 200	600
Mayores de 71 años de edad	1 200	800
14 a 18 años de edad, embarazadas o en periodo de lactancia	1 300	600
19 a 50 años de edad, embarazadas o en periodo de lactancia	1 000	600

Una ración del tamaño de una taza de la mayor parte de los productos lácteos contiene 200 o 300 mg de calcio y 100 U internacionales de vitamina D. Una porción de pescado puede contener 200 a 500 UI de vitamina D. En la dirección electrónica de la obra Goodman & Gilman en la página electrónica AccessMedicine.com se muestran varias actualizaciones sobre el consumo apropiado de vitamina D.

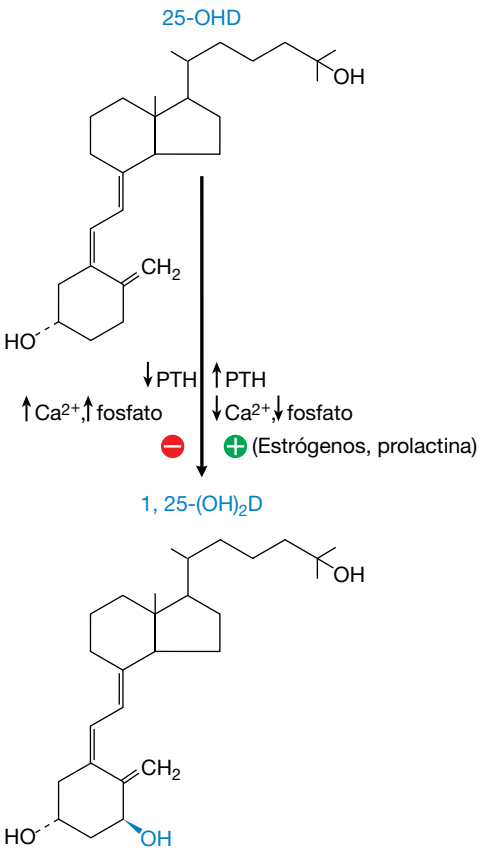


Figura 44-5 *Regulación de la actividad de la 1α hidroxilasa.* Los cambios en las concentraciones plasmáticas de PTH, Ca^{2+} y fosfato modulan la hidroxilación de 25-OH vitamina D a la forma activa, 1,25 dihidroxi vitamina D. 25-OHD, 25-hidroxi colecalciferol; $1,25-(OH)_2$, calcitriol; PTH, parathormona.

ción negativa que implica una acción directa sobre el riñón, así como la inhibición de la secreción de PTH. La semivida plasmática de calcitriol se estima en tres a cinco días en seres humanos.

FUNCIONES Y MECANISMO DE ACCIÓN. El calcitriol incrementa la absorción y retención de Ca^{2+} y fosfato. El calcitriol actúa para conservar concentraciones normales de Ca^{2+} y fosfato en plasma al facilitar su absorción en el intestino delgado, mediante la interacción con PTH para incrementar su movilización del hueso y mediante la reducción de su excreción renal. Las acciones del calcitriol son mediadas por la unión a VDR citosólico en las células efectoras y el complejo de receptor-hormona se transloca al núcleo e interactúa con el DNA para modificar la transcripción génica. El VDR pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas esteroides y tiroideas. El calcitriol también ejerce efectos no genómicos.

El calcio se absorbe de manera predominante en el duodeno. En ausencia de calcitriol, la absorción gastrointestinal (GI) de calcio es ineficaz e involucra la difusión pasiva a través de una vía paracelular. La absorción de Ca^{2+} se aumenta en gran medida por acción del calcitriol. Es probable que el calcitriol incremente los tres pasos que participan en la absorción intestinal de Ca^{2+}: entrada a través de las mucosas (con la posible participación de los conductos TRPV6 Ca^{2+}), difusión a través de los enterocitos y expulsión activa a través de las membranas plasmáticas serosas. El calcitriol causa regulación ascendente de la síntesis de calbindina-D_{9K} mediante la acción de la Ca^{2+}-ATPasa; no se ha establecido la función precisa de la calbindina-D_{28K}.

La función principal del calcitriol es estimular la absorción intestinal de Ca^{2+}, que a su vez favorece de manera indirecta la mineralización ósea. De esta forma, la PTH y el calcitriol actúan de manera independiente para incrementar la reabsorción ósea. Los osteoblastos, que son las células que participan en la formación ósea, expresan los VDR y el calcitriol induce la producción de varias proteínas, incluida la osteocalcina, una proteína dependiente de vitamina K que contiene residuos de ácido gamma-carboxilo glutámico e interleucina-1 (IL-1), una linfocina que favorece la reabsorción ósea. De esta forma, la percepción actual es que el calcitriol es una hormona movilizadora de hueso pero no una hormona que forme hueso. La osteoporosis es una enfermedad en la cual hay una profunda alteración de la respuesta de los osteoclastos al calcitriol o a otros agentes que favorecen la resorción ósea, lo que ocasiona una resorción ósea deficiente.

Otros efectos del calcitriol. Los efectos se extienden más allá de la homeostasis del calcio. Los receptores para calcitriol se distribuyen ampliamente en todo el organismo. Afecta la maduración de diferenciación de las células mononucleares que incluye la producción de citocinas y en la función inmunitaria. El calcitriol inhibe la proliferación epidérmica y favorece la defensa de la epidermis y por tanto, es un posible tratamiento para la psoriasis vulgar (capítulo 65).

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona hipocalcémica cuyas acciones se oponen en términos generales a las de la PTH. Las células parafoliculares C de la tiroides producen y secretan calcitonina. Ésta es el péptido inhibidor más potente de la resorción ósea mediada por osteoclastos y ayuda a proteger el esqueleto durante periodos de "sobrecarga de calcio" como el crecimiento, embarazo y lactancia.

Regulación de la secreción. La calcitonina es un péptido de una cadena de 32 aminoácidos con un puente de disulfuro que une los residuos cisteína 1 y cisteína 7. La biosíntesis y secreción de calcitonina están reguladas por la concentración plasmática de Ca^{2+}. La secreción se incrementa cuando el Ca^{2+} plasmático es elevado y disminuye cuando se reducen las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}. Las concentraciones circulantes de calcitonina son bajas, en condiciones normales < 15 y 10 pg /ml para varones y mujeres, respectivamente. La semivida de la calcitonina circulante es cercana a 10 min. El incremento anormal de las concentraciones de calcitonina es una situación característica en la hiperplasia de las células C de tiroides y en el carcinoma tiroideo medular. Un empalme diferencial de seis exones del gen de calcitonina ocasiona la producción de una calcitonina específica para los tejidos, la catacalcina y de péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP).

Mecanismo de acción. El receptor de calcitonina (CTR) es una GPCR que se acopla con múltiples proteínas G y que media las acciones de la calcitonina. Los efectos hipocalcémicos e hipofosfatémicos de la calcitonina son causados de manera predominante por inhibición directa de la resorción ósea por los osteoclastos. La CGRP y la *suprarrenomedulina* son péptidos estrechamente relacionados que poseen efectos vasodilatadores endógenos potentes.

FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS FIBROBLASTOS 23 Y KLOTHO

El factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (*FGF23*) es una proteína de 251 aminoácidos que se produce principalmente por las células óseas lo que incluye osteoblastos, osteocitos y células de recubrimiento. Se secreta en respuesta a la carga de fósforo dietético; su principal función es la promoción de la expresión de fosfato urinario y la supresión de la producción de vitamina D activa por el riñón. Klotho es una proteína de membrana que actúa como con factor esencial en la transducción de señales de FGF23. La administración de FGF23 exógena reduce las concentraciones séricas de P_i y la síntesis de calcitriol. Aunque no se han desarrollado fármacos basados en FGF23, los fragmentos bioactivos inhibidores de FGF23 podrían tornarse útiles para contrarrestar las acciones hiperfosfatémicas del tratamiento con vitamina D.

FISIOLOGÍA ÓSEA

El esqueleto es el principal soporte estructural para el organismo y también proporciona un entorno protegido para la hematopoyesis. Contiene una gran matriz mineralizada y un compartimiento celular muy activo.

MASA ÓSEA. La densidad mineral ósea (BMD, *bone mineral density*) y el riesgo de fractura en años posteriores refleja el contenido máximo de mineral óseo al momento de la madurez esquelética (masa ósea máxima) y la tasa subsiguiente de pérdida de hueso. Los principales incrementos en la masa ósea, que explican casi 60% de las cifras finales en adultos, ocurren durante la adolescencia, principalmente en los años de crecimiento más rápido. La herencia explica gran parte de la variación en la adquisición de hueso; otros factores incluyen estrógenos y andrógenos circulantes, actividad física y calcio dietético. La masa ósea alcanza su máximo durante el tercer decenio de la vida y permanece estable hasta casi los 50 años de edad y después disminuye de manera progresiva. En mujeres, la pérdida de estrógenos en la menopausia acelera la tasa de pérdida de hueso. *Los reguladores primarios de la masa ósea en el adulto incluyen la actividad física, estado endocrino reproductivo y el consumo de calcio. La conservación de una BMD óptima requiere suficiencia en estas tres áreas y la deficiencia de uno no se compensa con la atención excesiva en otro*.

REMODELACIÓN ÓSEA. Una vez que se deposita nuevo hueso, sufre un proceso continuo de desdoblamiento y renovación que se conoce como *remodelamiento*, en el cual la masa ósea se ajusta a lo largo de la vida adulta. El remodelamiento es llevado a cabo por múltiples "unidades remodeladoras óseas" independientes a lo largo de todo el esqueleto. En respuesta a las señales físicas o bioquímicas, el reclutamiento de células precursoras de la médula ósea a la superficie del hueso ocasiona su función en osteoclastos multinucleados característicos que reabsorben o crean una cavidad en el hueso. La producción de osteoclastos es regulada por citocinas derivadas de los osteoblastos (p. ej., IL-1 e IL-6). Un mecanismo importante es el receptor para la activación NF-κB (RANK) y su ligando natural, el ligando de RANK (RANKL, antes conocido como *factor de diferenciación de los osteoclastos*). Al unirse a RANK, RANKL induce la formación de osteoclastos (figura 44-6). RANKL inicia la activación de los osteoclastos maduros, así como la diferenciación de los precursores de osteoclastos. Los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG), la actual actúa como un ligando de rescate que inhibe la producción de osteoclastos al competir de manera eficaz con RANKL para unirse a RANK. Bajo condiciones que favorecen el incremento de la resorción ósea, como la privación de estrógenos, se suprime la producción de OPG, RANKL se une a RANK y se incrementa la producción de osteoclastos. Cuando se restablece la suficiencia de estrógenos, se incrementan las concentraciones de OPG y compite de manera eficaz con RANKL para unirse a RANK.

La fase de resorción se continúa con la invasión de preosteoblastos hacia la base de la cavidad de resorción. Estas células se transforman en osteoblastos y producen nueva matriz ósea que ayuda en la formación de osteoide. Una vez que el osteoide recién formado alcanza un grosor cercano a 20 μm, inicia la mineralización. Un ciclo completo de remodelación en condiciones normales requiere seis meses. Persiste una pequeña deficiencia de hueso al completar

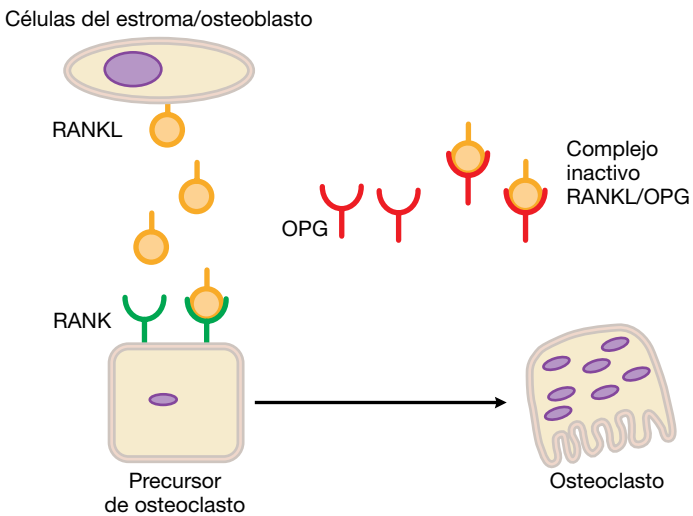


Figura 44-6 *Receptor para la activación del ligando NF-κB (RANKL) y formación de osteoclastos.* RANKL, al actuar sobre RANK, favorece la formación de osteoclastos y la resolución de matriz ósea. La osteoprotegerina (OPG) se une RANKL, reduciendo la unión RANK y, por tanto, se inhibe la diferenciación de osteoclastos.

cada ciclo, lo que refleja la dinámica ineficaz del remodelamiento. En consecuencia, la acumulación de por vida de los déficit del remodelamiento es un fenómeno bien documentado de la pérdida de hueso relacionada con la edad, un proceso que inicia poco después de que se detiene el crecimiento. *Las alteraciones en la actividad de remodelación representan la vía final a través de la cual diversos estímulos, como la suficiencia dietética, el ejercicio, hormonas y fármacos afectan el equilibrio óseo.*

TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS MINERAL Y ÓSEA

METABOLISMO NORMAL DEL CALCIO

HIPERCALCEMIA. En el paciente ambulatorio, la causa más común de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, que es consecuencia de la hipersecreción de PTH por una o más glándulas paratiroides. Los síntomas y signos de hiperparatiroidismo primario incluyen fatiga, agotamiento, debilidad, polidipsia, poliuria, dolor articular, dolor óseo, estreñimiento, depresión, anorexia, náusea, pirosis, nefrolitiasis y hematuria. Esta alteración con frecuencia se acompaña de hipofosfatemia significativa por los efectos de la PTH para disminuir la resorción tubular de fosfato al nivel renal.

El *exceso de vitamina D* puede causar hipercalcemia si existe suficiente 25-OHD para estimular la absorción excesiva de Ca^{2+} intestinal, lo que ocasiona hipercalcemia y disminución de las concentraciones de PTH y de 1,25 dihidroxi vitamina D. La medición de las concentraciones de 25-OHD es diagnóstica. Los análisis séricos para PTH, PTHrP y 25-OH vitamina D y 1,25-$(OH)_2$ vitamina D permiten el diagnóstico preciso en la mayor parte de los casos.

La hipercalcemia en pacientes hospitalizados es causada más a menudo por cáncer sistémico, ya sea con o sin metástasis óseas. La proteína relacionada con PTH (PTHrP) es una proteína primitiva, muy conservada, que puede expresarse de manera anómala en el tejido maligno. La PTHrP interactúa con el receptor de PTH-1 en los tejidos efectores, con lo que causa la hipercalcemia e hipofosfatemia que se observa en la hipercalcemia humoral de los cánceres. En algunos pacientes con linfomas, la hipercalcemia es consecuencia de la producción excesiva de 1,25 dihidroxi vitamina D por las células tumorales a causa de la expresión de 1α-hidroxilasa.

HIPOCALCEMIA. La privación combinada de Ca^{2+} y vitamina D, como ocurre en estados de malabsorción, favorece la hipocalcemia; cuando es causada por malabsorción, se acompaña de bajas concentraciones de fosfato, proteínas plasmáticas totales y magnesio. La hipocalcemia leve (Ca^{2+} sérico en el intervalo de 8 a 8.5 mg/100 ml [2 a 2.1 mmol]) suele cursar asintomática. El paciente muestra síntomas más evidentes si la hipocalcemia se desarrolla de manera aguda.

Los síntomas de hipocalcemia incluyen tetania y fenómenos relacionados como parestesias, incremento de la excitabilidad neuromuscular, laringoespasmo, calambres musculares y convulsiones tónico clónicas. En el *hipoparatiroidismo crónico* ocurren cambios ectodérmicos (p. ej., pérdida de cabello, uñas con surcos y frágiles, efectos del esmalte dental y cataratas). A menudo están presentes síntomas psiquiátricos como labilidad emocional, ansiedad, depresión y delirio. El hipoparatiroidismo más a menudo es consecuencia de cirugía tiroidea o de cuello, pero también puede deberse a trastornos genéticos o autoinmunitarios. El *seudohipoparatiroidismo* es una familia diversa de trastornos de hipercalcemia e hiperfosfatemia, que es consecuencia de la resistencia a la PTH; esta resistencia es consecuencia de mutaciones en $G_{s\alpha}$ (*GNAS1*), que en condiciones normales median la activación de adenilato ciclasa inducida por la hormona. Múltiples anomalías hormonales se han asociado con la mutación *GNAS1*, pero ninguna es tan grave como la respuesta deficiente a la PTH.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE FOSFATO

El consumo inadecuado rara vez causa deficiencia de fosfato. Sin embargo, el uso sostenido de antiácidos puede limitar gravemente la absorción de fosfato, ocasionando deficiencia clínica, que se manifiesta como malestar, debilidad muscular y osteomalacia (capítulo 45). La *osteomalacia* se caracteriza por mineralización insuficiente de la matriz ósea y puede ocurrir cuando la pérdida sostenida de fosfato es causada por inhibición de la absorción en el tubo digestivo (como ocurre con los antiácidos que contienen aluminio) o por excreción renal excesiva a causa de la acción de PTH. La *hiperfosfatemia* ocurre a menudo en casos de insuficiencia renal crónica. El incremento de las concentraciones de fosfato reduce las concentraciones séricas de Ca^{2+} que, a su vez, activa el receptor sensible al calcio en la glándula paratiroides, que estimula la secreción de PTH e incrementa la hiperfosfatemia. En fechas recientes la FDA aprobó el uso terapéutico de agonistas de los receptores sensibles al calcio, como *cinacalcet*, para suprimir la secreción de PTH.

TRASTORNOS DE LA VITAMINA D

HIPERVITAMINOSIS D. La administración aguda o a largo plazo de cantidades excesivas de vitamina D o bien, el incremento de la respuesta a cantidades normales de dicha vitamina, ocasiona alteraciones en el metabolismo del calcio. En adultos, la hipervitaminosis D es consecuencia del tratamiento excesivo del *hipoparatiroidismo* y por el uso de dosis excesivas a causa de modas dietéticas. La cantidad de vitamina D necesaria para causar hipervitaminosis varía

ampliamente. Como una aproximación general, la ingestión diaria continua de ≥ 50 000 U ocasiona envenenamiento. Los síntomas y signos iniciales de toxicidad por vitamina D son aquellos relacionados con la hipercalcemia.

Deficiencia de vitamina D. La deficiencia de vitamina D es consecuencia de una absorción inadecuada de Ca^{2+} y fosfato. La consecuente disminución en la concentración plasmática de Ca^{2+} estimula la secreción de PTH, la cual restablece la concentración plasmática de Ca^{2+} a expensas del hueso. Las concentraciones plasmáticas de fosfato permanecen por debajo de lo normal por el efecto fosfatúrico del incremento de la PTH circulante. En niños, el resultado es la incapacidad para mineralizar el hueso recién formado y la matriz cartilaginosa, lo que causa un defecto en el crecimiento conocido como *raquitismo*. En adultos, la deficiencia de vitamina D ocasiona osteomalacia, una enfermedad que se caracteriza por acumulación generalizada de matriz ósea mal mineralizada. La debilidad muscular, en particular de los músculos proximales grandes, es una manifestación típica que puede reflejar la hipofosfatemia y la acción inadecuada de la vitamina D en el músculo. Ocurre deformidad ósea evidente en las etapas avanzadas de la enfermedad. Las concentraciones circulantes de 25-OHD inferiores a 8 ng/ml son de gran utilidad para predecir osteomalacia.

RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA METABÓLICOS. Estos trastornos se caracterizan por anomalías en la síntesis o respuesta al calcitriol. Las variantes incluyen *raquitismo hipofosfatémico con resistencia a la vitamina D, raquitismo dependiente de vitamina D, resistencia hereditaria a la 1,25 dihidroxi vitamina D y osteodistrofia renal (raquitismo renal)*. En el capítulo 44 de la 12a. edición del texto original se presentan más detalles.

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un trastorno con baja masa ósea y alteración de la microestructura que ocasiona fracturas con traumatismos mínimos. Muchas mujeres (30 a 50%) y varones (15 a 30%) sufren una fractura relacionada con osteoporosis. Los sitios característicos de fractura incluyen cuerpos vertebrales, porción distal de radio, porción proximal del fémur, pero los individuos con osteoporosis tienen fragilidad esquelética generalizada y también son comunes fracturas costales y en huesos largos. El riesgo de fractura se incrementa de manera exponencial con la edad y las fracturas de cadera y columna vertebral se asocian con disminución de la supervivencia.

La osteoporosis puede clasificarse como *primaria* o *secundaria*. La osteoporosis primaria representa dos alteraciones diferentes: *osteoporosis de tipo I*, que se caracteriza por pérdida de hueso trabeocular por falta de estrógenos en la menopausia y la *osteoporosis tipo II*, que se caracteriza por pérdida de hueso cortical y trabecular en varones y mujeres por ineficacia en la remodelación a largo plazo, dieta inadecuada y la activación del eje paratiroideo con la edad. La osteoporosis secundaria se debe a una enfermedad sistémica o fármacos como glucocorticoides o difenilhidantoinato. El método más exitoso para la osteoporosis secundaria es la resolución rápida de la causa subyacente o la interrupción del fármaco. Ambos tipos de osteoporosis se asocian con un trastorno característico de la remodelación ósea, de forma que pueden utilizarse los mismos tratamientos.

ENFERMEDAD DE PAGET. La enfermedad de Paget se caracteriza por uno o varios sitios con alteración de la remodelación ósea. Afecta a 2 a 3% de la población mayor de 60 años de edad. La anomalía patológica primaria es el incremento de la resorción ósea seguida de la formación exuberante de hueso. Sin embargo, el hueso recién formado se encuentra desorganizado y tiene mala calidad, lo que ocasiona un arqueamiento característico, fracturas por sobrecarga y artritis de las articulaciones que se encuentran cerca del hueso afectado. La alteración de la estructura ósea puede producir problemas secundarios como sordera, compresión de la médula espinal e insuficiencia cardiaca de alto gasto, además de dolor. Es poco común la degeneración maligna a sarcoma osteógeno, pero es una complicación letal de la enfermedad de Paget.

OSTEODISTROFIA RENAL. La enfermedad ósea es una consecuencia frecuente de la insuficiencia renal crónica y diálisis. Desde el punto de vista anatomopatológico, las lesiones son típicas de hiperparatiroidismo (osteítis fibrosas), deficiencia de vitamina D (osteomalacia) o una mezcla de ambas. La fisiopatología subyacente refleja el incremento del fosfato sérico y la disminución del calcio, lo que ocasiona pérdida de hueso.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DE LOS MINERALES Y DEL METABOLISMO ÓSEO

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede poner en riesgo la vida. Estos pacientes a menudo tienen deshidratación grave porque la hipercalcemia compromete los mecanismos de concentración renal. Así, la administración de grandes volúmenes de solución salina isotónica debe ser un tratamiento temprano e intensivo (6 a 8 L/día). Los fármacos que incrementan la excreción de Ca^{2+}, como los diuréticos de asa (capítulo 25) pueden ayudar a contrarrestar los efectos de la expansión del volumen plasmático con solución salina, pero están contraindicados hasta que se haya repuesto el volumen circulante.

Los corticoesteroides administrados en dosis elevadas (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día) pueden ser de utilidad cuando la hipercalcemia es consecuencia de sarcoidosis, linfoma o hipervitaminosis (capítulo 42). La respuesta al trata-

miento con esteroides es lenta; podría necesitarse una a dos semanas antes de que disminuyan las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}. Puede ser de utilidad la administración de calcitonina en el tratamiento de la hipercalcemia. La reducción en el Ca^{2+} puede ser rápida, aunque podría ocurrir "escape" del efecto de la hormona después de varios días. La dosis inicial recomendada es de 4 U/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea cada 12 h; si no hay respuesta en uno a dos días, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 8 U/kg cada 12 h. Si la respuesta después de dos días más aún es insatisfactoria, puede incrementarse la dosis hasta un máximo de 8 UI/kg cada 6 h. La calcitonina puede reducir el calcio sérico en 1 a 2 mg/100 ml.

Los *bisfosfonatos* intravenosos (pamidronato, zoledronato) han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la hipercalcemia (véase más adelante la revisión sobre bisfosfonatos). Estos fármacos son inhibidores potentes de la resorción ósea por los osteoclastos. El pamidronato se administra en goteo intravenoso con dosis de 60 a 90 mg cada 4 a 24 h. Con el pamidronato, la resolución de la hipercalcemia ocurre a lo largo de varios días y el efecto suele persistir por varias semanas. El zoledronato ha sustituido al pamidronato porque normaliza con mayor rapidez las concentraciones séricas de Ca^{2+} y tiene una duración de acción más prolongada.

La plicamicina (mitramicina) es un antibiótico citotóxico que también disminuye las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} al inhibir la resorción ósea. La reducción en las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} ocurre en 24 a 48 h cuando se administra una dosis relativamente baja de este fármaco (15 a 25 μg/kg del peso corporal) para reducir la elevada toxicidad sistémica del fármaco; su toxicidad suele impedir su uso.

Una vez que se resuelve la crisis de hipercalcemia o bien cuando el paciente tiene elevaciones ligeras de calcio, se inicia el tratamiento a largo plazo. La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo para el hiperparatiroidismo primario. Como se describe más adelante, los moduladores de la acción del calcio y que estimulan CaSR son un nuevo tratamiento prometedor para el hiperparatiroidismo. El tratamiento de la hipercalcemia maligna suele dirigirse al cáncer subyacente. Cuando esto no es posible, los bisfosfonatos parenterales a menudo mantienen las concentraciones de Ca^{2+} en un intervalo aceptable.

HIPOCALCEMIA Y OTROS USOS TERAPÉUTICOS DEL CALCIO

El hipoparatiroidismo se trata principalmente con vitamina D y complementación con Ca^{2+} dietético, en forma de diversas sales de calcio. El *cloruro de calcio* ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) contiene 27% de Ca^{2+}; es de utilidad en el tratamiento de la tetania por hipocalcemia y laringoespasmo. La sal se administra por vía intravenosa y *nunca debe inyectarse* en los tejidos. Las inyecciones de cloruro de calcio se acompañan de vasodilatación periférica y sensación urente en la piel. La sal suele administrarse por vía intravenosa en una concentración de 10% (equivalente a 1.36 meq de Ca^{2+}/ml). La tasa de inyección debe ser lenta (no > 1 ml/min) para evitar arritmias cardiacas por una concentración alta de Ca^{2+}. La inyección puede inducir una reducción moderada en la presión arterial por vasodilatación. El *gluceptato de calcio* inyectable (solución al 22%; 18 mg o 0.9 meq de Ca^{2+}/ml) se administra por vía intravenosa en dosis de 5 a 20 ml para el tratamiento de la tetania grave por hipocalcemia. La inyección de *gluconato de calcio* (solución al 10%; 9.3 mg de Ca^{2+}/ml) se administra por vía intravenosa como tratamiento preferido para la tetania grave por hipocalcemia. La vía intramuscular no debe utilizarse porque pueden formarse abscesos en el sitio de la inyección.

El *carbonato de calcio* y el *acetato de calcio* se utilizan para restringir la absorción de fosfato en pacientes con insuficiencia renal crónica y la absorción de oxalato en pacientes con enteropatía inflamatoria. La administración aguda de Ca^{2+} puede salvar la vida a pacientes con hiperpotasemia grave (concentraciones séricas de $K^+ > 7$ meq/L). El gluconato de calcio (10 a 30 ml de solución al 10%) puede revertir algunos de los efectos cardiotóxicos de la hiperpotasemia. Los usos adicionales aprobados por la FDA para el Ca^{2+} incluyen el tratamiento intravenoso del envenenamiento por picadura de la araña viuda negra y para el tratamiento de la intoxicación por magnesio.

USOS TERAPÉUTICOS DE LA VITAMINA D

FORMAS CLÍNICAS DE LA VITAMINA D. El calcitriol (1,25 dihidroxi colecalciferol) se encuentra disponible para administración oral o en inyección. También se utilizan varios derivados de la vitamina D con fines terapéuticos.

El doxercalciferol (1α-hidroxi vitamina D_2) es un profármaco que primero debe activarse mediante una 25-hidroxilación en el hígado y es un fármaco que se aprobó para su uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. El dihidrotaquisterol (DHT) es una forma reducida de vitamina D_2. En el hígado, el DHT se convierte a su forma activa, 25-OH dihidrotaquisterol, que es eficaz para movilizar el mineral óseo en dosis elevadas; por tanto, puede utilizarse para conservar las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} en pacientes con hipoparatiroidismo. La DHT se absorbe bien en el tubo digestivo y se alcanzan concentraciones séricas máximas de Ca^{2+} después de dos semanas de administración diaria. El efecto hipercalcémico por lo general persiste por dos semanas, pero puede durar hasta un mes. El DHT se encuentra disponible para su administración oral en un intervalo de dosis de 0.2 a 1 mg/día (promedio, 0.6 mg/día).

El ergocalciferol (calciferol) es la vitamina D_2 pura. Se encuentra disponible para su administración oral, intramuscular o intravenosa; está indicado para la prevención de la deficiencia de vitamina D y para el tratamiento de la hipofos-

fatemia familiar, hipoparatiroidismo, raquitismo tipo 2 resistente a vitamina D_3 en todos los casos con dosis de 50 000 a 200 000 UI/día en combinación con la administración de complementos de calcio. El 1α-hidroxicolecalciferol (1-OHD_3, alfacalcidol) es un derivado sintético de la vitamina D_3 que ya ha sufrido hidroxilación en la posición 1α y se hidroxila con rapidez por acción de la 25-hidroxilasa para formar 1,25-$(OH)_2D_3$. Es similar al calcitriol en análisis para la estimulación de la absorción intestinal de Ca^{2+} y para la mineralización ósea y no requiere activación renal. Se encuentra disponible en Estados Unidos con fines de experimentación.

ANÁLOGOS DEL CALCITRIOL. Varios análogos de la vitamina D suprimen la secreción de PTH por las glándulas paratiroides pero tienen una actividad hipercalcémica mínima o insignificante. Por tanto, se ofrecen como un mecanismo más rápido y más eficaz para controlar el hiperparatiroidismo secundario.

El **calcipotriol** (calcipotrieno) es un derivado sintético del calcitriol con una cadena lateral modificada. El calcipotriol tiene una actividad < 1% en comparación con el calcitriol activo para regular el metabolismo de Ca^{2+}. El calcipotriol se ha estudiado extensamente como tratamiento para la psoriasis (capítulo 65).

El **paricalcitol** (1,25-dihidroxi-19-nor vitamina D_2) es un derivado sintético del calcitriol que carece de un carbono 19 exocíclico y que posee una cadena lateral de vitamina D_2 en lugar de la de vitamina D_3 (figura 44-4). Reduce las concentraciones séricas de PTH sin producir hipercalcemia ni alterar el fósforo sérico. La FDA autorizó la administración intravenosa de paricalcitol para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica.

El **22-oxacalcitriol** (1,25-dihidroxi-22-oxavitamina D_3, OCT) difiere del calcitriol sólo en la sustitución del carbono 22 por un átomo de oxígeno. El oxacalcitriol tiene baja afinidad por la proteína transportadora de vitamina D, por lo que más fármaco circula en su forma libre (no unida a proteínas) y se metaboliza con mayor rapidez que el calcitriol con una semivida más corta. El oxacalcitriol es un supresor potente de la expresión génica de PTH y muestra una actividad muy limitada en el intestino y hueso. Es un compuesto útil en pacientes con producción excesiva de PTH en casos de insuficiencia renal crónica.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS PARA LA VITAMINA D

Los principales usos terapéuticos de la vitamina D son:

- Profilaxis y curación del raquitismo nutricional.
- Tratamiento de raquitismo metabólico y osteomalacia, en particular en casos de insuficiencia renal crónica.
- Tratamiento del hipoparatiroidismo.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- Complementación dietética.

RAQUITISMO NUTRICIONAL. El raquitismo nutricional es consecuencia de la exposición inadecuada a la luz solar o a deficiencia de vitamina D en la dieta. La incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos se está incrementando. Los lactantes y niños que reciben cantidades adecuadas de alimentos enriquecidos con vitamina D no requieren la administración adicional de las misma; sin embargo, los lactantes alimentados al seno materno o aquéllos alimentados con fórmulas no enriquecidas deben recibir 400 U de vitamina D al día en forma de complemento (cuadro 44-1), por lo general administrada junto con vitamina A, para lo cual existen numerosas preparaciones equilibradas de vitamina A y D. *Como el feto adquiere más de 85% de sus reservas de calcio durante el tercer trimestre del embarazo, los lactantes prematuros son en especial susceptibles a raquitismo y podrían requerir la administración de complementos de vitamina D*. El tratamiento para el raquitismo manifiesto requiere de dosis más grandes de vitamina D que las utilizadas con fines profilácticos. La administración de 1 000 UI/día normaliza las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato en alrededor de tres días, con evidencia radiográfica de curación en casi tres semanas. Sin embargo, a menudo se prescriben dosis más grandes, de 3 000 a 4 000 UI/día, para una curación más rápida, en particular cuando hay compromiso grave por el raquitismo torácico.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA Y DE LA OSTEODISTROFIA RENAL. La osteomalacia se caracteriza por mineralización insuficiente de la matriz ósea, lo que ocurre más a menudo durante el déficit sostenido de fosfato. Los pacientes con enfermedad renal se encuentran en riesgo de desarrollar osteomalacia, pero pueden desarrollar una enfermedad ósea compleja conocida como *osteodistrofia renal*. En tal caso, el metabolismo óseo es estimulado por el incremento en la PTH y por un retraso en la mineralización ósea que se debe a disminución de la síntesis renal de calcitriol. En la osteodistrofia renal, la baja densidad mineral ósea puede acompañarse de lesiones óseas con gran recambio como se observa en pacientes con hiperparatiroidismo no controlado o con baja actividad de remodelación ósea en pacientes con enfermedad ósea a dinámica. El método terapéutico para pacientes con osteodistrofia renal depende de su tipo específico. En enfermedades con recambio elevado (hiperparatiroidismo) o con enfermedades mixtas por aumento del recambio óseo con mineralización deficiente, la restricción de fosfato dietético en combinación con fijadores de fosfato son el tratamiento recomendado. Los fijadores de fosfato que contienen calcio junto con la administración de calcitriol pueden contribuir a la supresión de la secreción de PTH y que probablemente ocasione enfermedad ósea a dinámica e incremento de la incidencia de calcificación vascular.

Se han desarrollado fijadores de fosfato que no contienen calcio y que son muy eficaces. El *clorhidrato de sevelamer* es un polímero fijador de fosfato bioabsorbible, que reduce de manera eficaz las concentraciones séricas de fosfato en pacientes con hemodiálisis. El sevelamer es poco soluble en agua y se absorbe sólo en cantidades mínimas en el tubo digestivo; los efectos secundarios incluyen vómito, náusea, diarrea y dispepsia. No afecta la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalaprilo o metoprolol. El *carbonato de lantano* es un catión equivalente poco permeable que es útil en el tratamiento de la hiperfosfatemia relacionada con osteodistrofia renal.

HIPOPARATIROIDISMO. La vitamina D y sus análogos son la base del tratamiento del hipoparatiroidismo. El dihidrotaquisterol tiene un inicio más rápido, duración de acción más corta y un mayor efecto en la movilización ósea en comparación con la vitamina D y tradicionalmente se ha referido a este fármaco. El calcitriol puede preferirse para el tratamiento transitorio de la hipocalcemia mientras se esperan los efectos de la forma de acción lenta de la vitamina D.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. Este tema se describe por separado, antes en este capítulo.

COMPLEMENTACIÓN DIETÉTICA. Véase el cuadro 44-1.

EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON VITAMINA D

La toxicidad primaria relacionada con calcitriol refleja sus potentes efectos para incrementar la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato, junto con la posibilidad de movilizar el Ca^{2+} y fosfato óseos. La hipercalcemia, con o sin hiperfosfatemia, a menudo complica el tratamiento con calcitriol y puede limitar su uso a dosis que suprimen de manera eficaz la secreción de PTH. Los análogos de la vitamina D sin calcio proporcionan un método alternativo, aunque no eliminan la necesidad de vigilar las concentraciones séricas de Ca^{2+} y fósforo. La hipervitaminosis D se trata con la suspensión inmediata de la vitamina, dieta con bajo contenido de calcio, administración de glucocorticoides y administración intensiva de líquidos; son de utilidad la administración forzada de solución salina con diuréticos de asa. Con este régimen, disminuyen las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} a cifras normales y tiende a movilizarse el calcio en los tejidos blandos. Ocurre mejoría evidente en la función renal a menos que el daño renal haya sido grave.

CALCITONINA

USO DIAGNÓSTICO. La calcitonina es un marcador sensible y específico para la presencia de carcinoma tiroideo medular (MTC), un cáncer neuroendocrino que se origina en las células C parafoliculares de la tiroides.

USO TERAPÉUTICO. La calcitonina reduce las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato en pacientes con hipercalcemia. Aunque es eficaz hasta por 6 h en el tratamiento inicial de la hipercalcemia, los pacientes se tornan resistentes al tratamiento después de unos cuantos días. Es probable que esto sea consecuencia de la regulación descendente del receptor. El uso de calcitonina no sustituye el tratamiento intensivo con administración de líquidos, y los bisfosfonatos son los fármacos preferidos. La calcitonina es eficaz en trastornos con incremento de la remodelación esquelética, como la enfermedad de Paget y en algunos pacientes con osteoporosis. Para la enfermedad de Paget, la calcitonina por lo general se administra en inyección subcutánea, porque la vía de administración intranasal es relativamente ineficaz por su limitada biodisponibilidad. Después del tratamiento inicial con 100 UI/día, la dosis suele reducirse a 50 U tres veces por semana. Los efectos secundarios de la calcitonina incluyen náusea, hinchazón de las manos, urticaria y, rara vez, dolor abdominal cólico.

BISFOSFONATOS

Son análogos del pirofosfato que contienen dos grupos fosfonato unidos a un carbón central que sustituye el oxígeno en el pirofosfato (figura 44-7). Estos fármacos dan origen a una estructura tridimensional

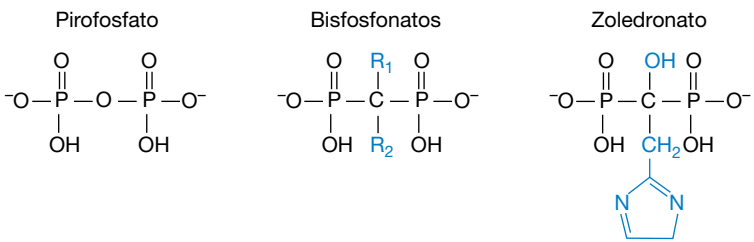


Figura 44-7 *Pirofosfato y bisfosfonatos.* Los sustitutos (R_1 y R_2) en el carbono central de la estructura original de los bisfosfonatos se muestran en color *azul*.

capaz de fijar por quelación iones divalentes como el Ca^{2+} y tienen una fuerte afinidad por el hueso, en especial las superficies óseas sometidas a remodelación.

Los bisfosfonatos se utilizan ampliamente en enfermedades caracterizadas por resorción ósea mediada por osteoclastos, incluida osteoporosis, osteoporosis inducida por esteroides, enfermedad de Paget, osteólisis relacionada con tumores, cáncer mamario y prostático e hipercalcemia. Los complementos de calcio, antiácidos, alimentos o medicamentos que contienen cationes divalentes como hierro, pueden interferir con la absorción intestinal de los bisfosfonatos. La evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos de segunda y tercera generación podrían ser eficaces como fármacos antineoplásicos.

Los bisfosfonatos actúan por inhibición directa de la resorción ósea. Los bisfosfonatos de primera generación contienen cadenas laterales con modificación mínima (medronato, clodronato, etidronato) o poseen un grupo clorofenol (tiludronato) y son fármacos que tienen al menos la misma potencia. Los aminobisfosfonatos de segunda generación (p. ej., alendronato, pamidronato) contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral y son 10 a 100 veces más potentes que los compuestos de primera generación. Los bisfosfonatos de tercera generación (p. ej., risedronato, soledronato) contienen un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico y son hasta 10 000 veces más potentes que los fármacos de primera generación.

Los bisfosfonatos se concentran en sitios de remodelación activa, permanecen en la matriz hasta que ocurre remodelación ósea y más tarde se liberan en un entorno ácido donde ocurre la resorción lagunar e induce la apoptosis de los osteoclastos. Aunque los bisfosfonatos evitan la disolución de la hidroxiapatita, su acción contra la resorción ósea se debe a un efecto inhibidor directo sobre los osteoclastos, más que a efectos fisicoquímicos estrictos. La actividad contra la resorción ósea al parecer implica dos mecanismos principales: apoptosis de los osteoclastos e inhibición de los componentes de la vía biosintética del colesterol.

BISFOSFONATOS DISPONIBLES. El *etidronato sódico* se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Paget. El etidronato ha sustituido en gran medida al pamidronato y zoledronato para el tratamiento de la hipercalcemia. El *pamidronato* (disponible en Estados Unidos sólo para administración parenteral) se aprobó para el tratamiento de la hipercalcemia y prevención de pérdida ósea en cáncer mamario y mieloma múltiple y también es eficaz en otros trastornos esqueléticos. Para el tratamiento de la hipercalcemia, el pamidronato puede administrarse por vía intravenosa con 60 a 90 mg en 4 a 24 h. Se han aprobado nuevos bisfosfonatos para el tratamiento de la enfermedad de Paget, lo que incluye *tiludronato*, *alendronato* y *risedronato*. La dosis habitual de tiludronato es de 400 mg/día por vía oral por tres meses. La administración de tiludronato en las dosis recomendadas no interfiere con la mineralización ósea, a diferencia del etidronato. El zoledronato se aprobó para el tratamiento de la enfermedad de Paget; cuando se administra en goteo continuo en dosis única de 5 mg, el zoledronato disminuye los marcadores de recambio óseo por seis meses sin pérdida del efecto terapéutico. El zoledronato se utiliza ampliamente para la prevención de la osteoporosis en pacientes con cáncer prostático y mamario que reciben tratamiento hormonal. Reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. Se encuentra disponible una preparación de 4 mg para tratamiento intravenoso del hipercalcemia por cáncer, mieloma múltiple o metástasis óseas como consecuencia de tumores sólidos. El *ibandronato* es un bisfosfonato potente aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La dosis recomendada es de 2.5 mg/día o 150 mg una vez al mes.

Para pacientes en los cuales los bisfosfonatos orales causan molestias esofágicas graves, se puede proporcionar protección mediante la administración de *zoledronato intravenoso* o ibandronato, sin causar los efectos gastrointestinales adversos. Para el tratamiento de osteoporosis, se administra ibandronato (3 mg) por vía intravenosa cada tres meses. El zoledronato es el primer bisfosfonato aprobado para el tratamiento intravenoso una vez por año de la osteoporosis (5 mg una vez al año).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Todos los bisfosfonatos orales se absorben mal en el intestino y tienen biodisponibilidad limitada (< 1% [alendronato, risedronato] a 6% (etidronato, tiludronato]). Por tanto, estos fármacos deben administrarse con un vaso de agua después del ayuno nocturno y al menos 30 min antes del desayuno. Los bisfosfonatos orales no se utilizan ampliamente en niños o adolescentes por la falta de certeza sobre los efectos a largo plazo de los bisfosfonatos en el esqueleto en crecimiento. Los bisfosfonatos se excretan principalmente a través de los riñones y no se recomiendan para pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los bisfosfonatos orales pueden causar pirosis, irritación esofágica o esofagitis. Otros efectos secundarios GI incluyen dolor abdominal y diarrea. Los síntomas a menudo disminuyen cuando el paciente toma sus medicamentos después de una noche de ayuno, con agua de la llave o filtrada (no agua mineral) y permanece en posición erecta. Las personas con enfermedad activa de la porción superior del tubo digestivo no deben recibir bisfosfonatos orales. El uso de bisfosfonatos se ha asociado con osteonecrosis grave de la mandíbula. La administración inicial de pamidronato por vía parenteral puede causar rubor cutáneo, síntomas seudogripales, mialgias, artralgias, náusea, vómito, molestias abdominales y diarrea (o estreñimiento) pero principalmente cuando se administran en concentraciones más elevadas o a una velocidad de infusión más rápida de la recomendada. Tales síntomas suelen ser de corta duración y por lo general no recurren con la administración subsiguiente. El zoledronato

puede causar hipocalcemia grave y se ha asociado con toxicidad renal, deterioro de la función renal e insuficiencia renal potencial. El zoledronato en goteo continuo debe administrarse al menos en 15 min y la dosis debe ser de 4 mg; los pacientes deben tener parámetros clínicos y de laboratorio estandarizados de la función renal antes del tratamiento y en forma periódica después de que éste se ha iniciado, a fin de vigilar el posible deterioro de la función renal.

OTROS USOS TERAPÉUTICOS

Osteoporosis posmenopáusica. Se ha puesto gran interés en la participación de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Los estudios clínicos muestran que el tratamiento se asocia con incremento de la densidad mineral ósea y protección contra las fracturas.

Cáncer. Los bisfosfonatos pueden tener una acción antitumoral directa al inhibir la activación de los oncogenes y a través de sus efectos antiestrógenos. Los estudios clínicos con asignación al azar sobre bisfosfonatos en pacientes con cáncer mamario sugieren que estos fármacos retrasan o evitan el desarrollo de metástasis como componente del tratamiento endocrino auxiliar.

PARATHORMONA

La administración continua de PTH o las altas concentraciones circulantes de dicha hormona en casos de hiperparatiroidismo primario ocasionan desmineralización ósea y osteopenia. Sin embargo, la administración *intermitente* de PTH favorece el crecimiento óseo. Se ha aprobado el uso de un fragmento sintético de PTH humana que incluye 34 aminoácidos del extremo amino terminal [hPTH (1-34), *teriparatida*] para el tratamiento de la osteoporosis grave.

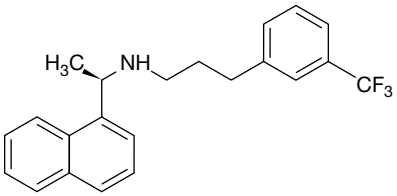
ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La farmacocinética y acciones sistémicas de la teriparatida en el metabolismo mineral es la misma que la de PTH. La teriparatida se administra en inyección subcutánea una vez al día, con 20 μg aplicados en el muslo o en el abdomen. Las concentraciones séricas de PTH alcanzan concentraciones máximas 30 min después de la inyección y son indetectables a las 3 h, mientras que la concentración sérica de Ca^{2+} alcanza su máximo 4 a 6 h después de la administración. La biodisponibilidad de la teriparatida es en promedio de 95%; la depuración tiene un promedio de 62 L/h en mujeres y 94 L/h en varones. La semivida sérica de la teriparatida es de casi 1 h cuando se administra por vía subcutánea en comparación con 5 min cuando se administra por vía intravenosa. La eliminación de PTH (1-34) y de la PTH íntegra ocurre a través de mecanismos enzimáticos inespecíficos en el hígado, seguida de excreción renal.

EFECTOS CLÍNICOS. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la teriparatida incrementa la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Los individuos elegibles para el tratamiento con teriparatida incluyen mujeres con antecedentes de fractura por osteoporosis, aquellas con múltiples factores de riesgo para fractura o que presentaron fracaso terapéutico o son intolerantes a tratamientos previos para osteoporosis. Los varones con osteoporosis primaria o hipogonadal también son elegibles para el tratamiento con teriparatida.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios incluyen exacerbación de nefrolitiasis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico. El uso de teriparatida debe limitarse a no más de dos años y no debe utilizarse en pacientes con incremento en el riesgo basal para osteosarcoma (incluidos aquellos con enfermedad de Paget ósea, elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina, epífisis abiertas o antecedente de radioterapia que afecta el esqueleto). Se está realizando un análisis de registros de enfermedades tumorales en busca de la ocurrencia de osteosarcoma en pacientes tratados con teriparatida; los casos de osteosarcoma relacionado con este fármaco deben ser reportados a la FDA.

MODULADORES DE LOS SENSORES DE CALCIO: CINACALCET

Los *calciomiméticos* son fármacos que simulan los efectos estimuladores del Ca^{2+} en el receptor sensible al calcio (CaSR) para inhibir la secreción de PTH por las glándulas paratiroides. Al incrementar la sensibilidad del CaSR al Ca^{2+} extracelular, los calciomiméticos reducen la concentración de Ca^{2+} al cual se suprime la secreción de PTH. Los cationes inorgánicos divalentes y prevalentes, junto con los policationes como espermina, aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina, gentamicina, neomicina) y aminoácidos polibásicos (p. ej., polilisina) son agonistas plenos y se conocen como *calciomiméticos tipo I.* Los derivados de la fenilalquilamina que son moduladores alostéricos de CaSR y que requieren la presencia de Ca^{2+} o de otros agonistas plenos para incrementar la sensibilidad de activación sin alterar la respuesta máxima se conocen como *calciomiméticos tipo II.* Se ha aprobado la administración de cinacalcet para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario. El cinacalcet reduce las concentraciones séricas de PTH en pacientes con función renal normal o reducida.



Cinacalcet

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El cinacalcet muestra absorción de primer orden, con concentraciones séricas máximas alcanzadas 2 a 6 h después de la administración oral. Ocurren los efectos máximos en la PTH sérica 2 a 4 h después de la administración. El cinacalcet tiene una semivida de 30 a 40 h y se elimina principalmente por excreción renal (85%); el fármaco también se metaboliza a través de múltiples citocromos hepáticos, incluidos los CYP 3A4, 2D6 y 1A2.

El cinacalcet se encuentra disponible en forma de tabletas de 30, 60 y 90 mg. La dosis inicial recomendada para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis es 70 mg una vez al día, con una dosis máxima de 180 mg/día. Para el tratamiento del carcinoma paratiroideo, la dosis inicial es de 30 mg cada 12 h con un máximo de 90 mg cada 6 h. La dosis inicial se ajusta al alza cada dos a cuatro semanas hasta mantener las concentraciones de PTH entre 150 y 300 pg /ml (hiperparatiroidismo secundario) o para normalizar el calcio sérico (carcinoma paratiroideo).

REACCIONES SECUNDARIAS. El principal efecto secundario con cinacalcet es de hipocalcemia. Así, este fármaco no debe utilizarse si la concentración sérica inicial de Ca^{2+} es < 8.4 mg/100 ml; deben medirse las concentraciones séricas de Ca^{2+} y fósforo en una semana y realizarse mediciones de PTH en las cuatro semanas siguientes al inicio del tratamiento o después de cambiar la dosis. El umbral convulsivo se reduce con disminuciones significativas en las concentraciones séricas de Ca^{2+}, de forma que debe vigilarse con especial cuidado a los pacientes con antecedente de trastornos convulsivos. Por último, puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si la concentración de PTH es < 100 pg/ml y debe interrumpirse el fármaco, o disminuir la dosis si las concentraciones de PTH se reducen por debajo del 150 pg/ml.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Pueden anticiparse posibles interacciones farmacológicas con fármacos que interfieren con la homeostasis del Ca^{2+} o que afectan la absorción de cinacalcet. Los fármacos que pueden interferir incluyen análogos de vitamina D, fijadores de fosfato, bisfosfonatos, calcitonina, glucocorticoides, calcio y cisplatino. Se recomienda precaución cuando se administre cinacalcet junto con inhibidores de CYP3A4 (p. ej., cetoconazol, eritromicina o itraconazol), CYP2D6 (varios antagonistas de los receptores adrenérgicos β, flecainida, vinblastina y la mayor parte de los antidepresivos tricíclicos) y muchos otros fármacos.

MÉTODO INTEGRAL PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un problema de salud pública importante y creciente en países desarrollados. Casi 50% de las mujeres y 25% de los varones mayores de 50 años de edad experimentarán fractura relacionada con osteoporosis. Sin embargo, pueden lograrse reducciones importantes en el riesgo de fractura con la atención apropiada de por vida a la prevención (ejercicio de fortalecimiento muscular; evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol). También podría ser necesaria la atención al estado nutricional (p. ej., incrementar el consumo de calcio o bien, la administración de complementos de calcio, de vitamina D o ambos). Los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis actúan al disminuir la tasa de resorción ósea, con lo que se reduce la tasa de pérdida ósea (tratamiento contra la resorción) o al favorecer la formación de hueso (tratamiento anabólico). Como la remodelación ósea es un proceso acoplado, los fármacos que inhiben la resorción ósea finalmente disminuyen la tasa de formación de hueso y por tanto no favorecen un incremento sustancial en la densidad mineral ósea.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis se dirige a restablecer la fuerza ósea y a evitar las fracturas. Los fármacos que inhiben la resorción ósea, como los bisfosfonatos, estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) raloxifeno y, en cierta medida, la calcitonina, inhiben la pérdida ósea mediada por osteoclastos con lo que reduce el recambio óseo. La administración de estrógenos a mujeres en la menopausia es una intervención útil para conservar hueso y proteger contra fracturas pero los efectos nocivos del tratamiento de sustitución hormonal han obligado a una importante revaloración de las opciones terapéuticas (véase más adelante y el capítulo 40). Además de los fármacos que inhiben la resorción ósea, la FDA aprobó un fragmento de PTH con actividad biológica, PTH (1-34) (teriparatida) para el uso en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y para incrementar la masa o varones con osteoporosis primaria o por hipogonadismo.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA RESORCIÓN ÓSEA

Bisfosfonatos. Los bisfosfonatos son los fármacos utilizados más a menudo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos orales de segunda y tercera generación como alendronato y risedronato tienen potencia suficiente para suprimir la resorción ósea en dosis que no inhiben la mineralización. Se ha aprobado el uso de alendronato, risedronato e ibandronato para la prevención y tratamiento de la osteoporosis y como terapéutica de la osteoporosis relacionada con glucocorticoides.

Denosumab. RANKL se une a su receptor afín RANK en la superficie de los osteoclastos maduros y sus precursores y estimula a estas células para que maduren e iniciar la resorción ósea. OPG compite con RANK para unirse a RANKL y es un inhibidor fisiológico de este último. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano en investigación que se une con gran afinidad a RANKL, simulando los efectos de OPG y, por tanto, reduciendo la unión de RANKL a RANK. Denosumab bloquea la formación y activación de los osteoclastos. Incrementa la densidad mineral ósea y disminuye los marcadores de recambio óseo cuando se administra por vía subcutánea en dosis de 60 mg una vez cada seis meses.

Moduladores selectivos de los receptores de estradiol (SERM). El raloxifeno actúa como agonistas de estrógenos en el hueso e hígado, carece de actividad en el útero y actúa como antiestrógeno en la mama (capítulo 40). En mujeres posmenopáusicas el raloxifeno estabiliza la densidad mineral ósea y la incrementa ligeramente y ha mostrado reducir el riesgo de compresión por fractura vertebral. El raloxifeno se aprobó para la prevención y tratamiento del osteoporosis. El principal inconveniente de éste es que puede empeorar los síntomas vasomotores.

Estrógenos. El estado posmenopáusico o la deficiencia de estrógenos a cualquier edad incrementa de manera significativa el riesgo de la paciente para osteoporosis y fracturas. De la misma forma, hay una gran cantidad de evidencia que apoya el impacto positivo del tratamiento de sustitución de estrógenos en la conservación de hueso y protección contra fracturas por osteoporosis después de la menopausia (capítulo 40). Dado que los resultados del estudio clínico *Women's Health Initiative* (WHI) indicaron un incremento significativo en el riesgo de cardiopatías y cáncer mamario, el consenso hoy en día es reservar el tratamiento de sustitución hormonal sólo para el alivio a corto plazo de los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia.

Calcio. Para individuos antes de la adolescencia y en adolescentes, se necesita un suministro adecuado de calcio para el crecimiento óseo. Un consumo de calcio elevado durante la tercera década de la vida tiene una relación positiva con la adquisición ósea en la fase final. Existe controversia sobre la participación del calcio durante los primeros años después de la menopausia, cuando la base primaria para la pérdida ósea es la falta de estrógenos. En individuos de edad avanzada, la administración de calcio complementario suprime el recambio óseo y mejora la densidad mineral ósea.

Vitamina D y sus análogos. La administración de pequeñas cantidades de vitamina D (400 a 800 UI/día) puede mejorar la absorción intestinal de Ca^{2+}, suprimir la remodelación ósea y mejorar la densidad mineral ósea en individuos con deficiencia marginal o franca de vitamina D. Un estudio prospectivo encontró que ni el calcio dietético o la vitamina D tenían una gran importancia en la prevención primaria de las fracturas por osteoporosis en mujeres. El uso de calcitriol para el tratamiento de la osteoporosis es diferente de asegurar un consumo nutricional adecuado de vitamina D. En tal caso, la base es complementar la función paratiroidea directamente y reducir el recambio óseo. El calcitriol y el metabolito polar de la vitamina D, el 1α-hidroxi colecalciferol se utilizan a menudo en Japón y en otros países, pero la experiencia en Estados Unidos ha ocasionado resultados ambiguos.

Calcitonina. La calcitonina inhibe la resorción ósea por osteoclastos e incrementa ligeramente la masa ósea en pacientes con osteoporosis, pero de manera más prominente en pacientes con altas tasas intrínsecas de recambio óseo. Se ha reportado que las atomizaciones basales de calcitonina (200 UI/día) reducen la incidencia de fracturas vertebrales por compresión en 40% en mujeres con osteoporosis.

Diuréticos tiazídicos. Aunque no inhiben la resorción ósea de manera directa, las tiazidas reducen la excreción urinaria de Ca^{2+} y limitan la pérdida de hueso en pacientes con hipercalciuria. La hidroclorotiazida, 25 mg una o dos veces al día, puede reducir la excreción urinaria de Ca^{2+} de manera sustancial. Las dosis eficaces de tiazidas para reducir la excreción urinaria de Ca^{2+} suelen ser inferiores a las necesarias para el control de la presión arterial (capítulo 25).

Teriparatida. Es el único fármaco disponible a la fecha que incrementa la formación del nuevo hueso. Ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis hasta por dos años en varones y mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. La teriparatida disminuye de manera significativa la incidencia de fracturas vertebrales (4 a 5% en comparación con 14%) y no vertebrales (3% en comparación con 6%) cuando se comparó en un estudio clínico con asignación al azar, prospectivo y con grupo testigo que recibió placebo. La teriparatida incrementa de forma predominante el hueso trabecular en la columna vertebral lumbar y en el cuello femoral; tiene efectos menos significativos en la corteza ósea. Se ha aprobado su uso en dosis de 20 µg, administrados una vez al día por inyección subcutánea en el músculo o en la pared abdominal. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor en el sitio de inyección, náusea, cefalea, calambres en las extremidades inferiores y mareo.

TRATAMIENTO COMBINADO

OSTEOPOROSIS. Como la teriparatida estimula la formación ósea, mientras que los bisfosfonatos reducen la resorción ósea, es de esperarse que la combinación de los dos tratamientos podría incrementar el efecto sobre la densidad mineral ósea, más que el tratamiento con sólo uno de los fármacos. Sin embargo, la adición de alendronato al tratamiento con PTH no proporcionó beneficios adicionales para la densidad mineral ósea y para reducir los efectos anabólicos de la PTH en varones y mujeres. El tratamiento secuencial con PTH (1-84) seguido de alendronato, incrementó la densidad mineral ósea vertebral en un mayor grado que el alendronato o los estrógenos solos.

ENFERMEDAD DE PAGET. Aunque la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Paget no requieren tratamiento, factores como el dolor intenso, compresión nerviosa, deformidad progresiva, hipercalcemia, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto alto y riesgo de fracturas repetidas se consideran indicaciones para el tratamiento. Los bisfosfonatos y la calcitonina disminuyen el incremento de los marcadores bioquímicos de recambio óseo, como la actividad plasmática de la fosfatasa alcalina y la excreción urinaria de hidroxiprolina. En el ciclo terapéutico inicial con bisfosfonatos, por lo general se administran una vez al día o una vez por semana por seis meses. Con el tratamiento, la mayor parte de los pacientes experimenta disminución en el dolor óseo a lo largo de varias semanas. Tal tratamiento puede inducir remisión a largo plazo. Si hay recurrencia de los síntomas, puede ser eficaz un ciclo terapéutico adicional. El tratamiento óptimo para la enfermedad de Paget varía entre los pacientes. Los bisfosfonatos son el tratamiento estándar. El pamidronato intravenoso induce remisión a largo plazo después de la administración de una dosis en goteo continuo. El zoledronato parece mostrar tasas de respuesta más elevadas y una duración más prolongada de la respuesta completa. En comparación con la calcitonina, los bisfosfonatos tienen la ventaja de la administración oral, bajo costo, ausencia de antigenicidad y en general, de menos efectos secundarios.

FLUORURO

Se revisa el *fluoruro* por sus efectos en la dentición y sobre el hueso, así como por sus propiedades tóxicas.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El fluoruro se obtiene a través de la ingestión de plantas y agua y la mayor parte de su absorción ocurre en el intestino. Una segunda vía de absorción es a través de los pulmones; la inhalación de fluoruro presente en los polvos y gases constituyen la principal vía de exposición industrial. El fluoruro tiene distribución amplia en los órganos y tejidos, pero se concentra en los huesos y dientes y la carga esquelética se relaciona con la edad e intensidad del consumo. El depósito de hueso refleja el recambio esquelético; el hueso en crecimiento muestra mayor depósito en comparación con el hueso maduro. Los riñones son el principal sitio para la excreción de fluoruro. Pequeñas cantidades de fluoruro aparecen en el sudor, leche y secreciones intestinales.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y USOS. Como se concentra en el hueso, se ha utilizado el radionúclidos ^{18}F para la obtención de imágenes en el esqueleto. El fluoruro de sodio incrementa la actividad de los osteoblastos y aumenta el volumen óseo. Estos efectos pueden ser bimodales, con lo cual dosis bajas causan estimulación y dosis elevadas suprimen la actividad de los osteoblastos. Sin embargo, el efecto aparente del fluoruro en la osteoporosis es ligero en comparación con el que se logra con la PTH o con otros fármacos. El fluoruro puede inhibir varios sistemas enzimáticos y disminuir la respiración hística y glucólisis anaerobia.

Fluoruro y caries dental. La complementación del agua con 1 ppm de fluoruro es un método seguro y práctico que reduce de manera sustancial la incidencia de caries en los dientes permanentes. Existen beneficios parciales para niños que beben agua con flúor a cualquier edad; sin embargo, se obtienen beneficios óptimos a edades antes de la erupción de los dientes permanentes. La aplicación tópica de soluciones de fluoruro por personal de salud dental parece ser eficaz en los dientes que presentan erupción en fechas recientes y puede reducir la incidencia de caries en 30 a 40%. Debe valorarse la administración de complementos de fluoruro para niños menores de 12 años de edad en los cuales el agua que beben contenga < 0.7 ppm de fluoruro. La incorporación adecuada del fluoruro en los dientes endurece las capas externas del esmalte e incrementa la resistencia a la desmineralización. Las sales de fluoruro que suelen emplearse en dentífricos son el fluoruro de sodio y el fluoruro estañoso. El cloruro de sodio también se encuentra disponible en diversas preparaciones para su uso oral y tópico.

La regulación de la concentración de fluoruro en el agua de la comunidad se ha enfrentado con reclamaciones sobre posibles consecuencias adversas para la salud por el uso de fluoruro en el agua. El análisis cuidadoso de los tejidos indica que las tasas de cáncer y la mortalidad por todas las causas no difirió de manera significativa entre comunidades a las cuales se les agregó fluoruro al agua.

ENVENENAMIENTO AGUDO. El envenenamiento agudo por fluoruro suele ser consecuencia de ingestión accidental de insecticidas o raticidas que contienen fluoruro. Los síntomas iniciales (sialorrea, náusea, dolor abdominal, vómito, diarrea) son secundarios a la acción local del fluoruro en la mucosa intestinal. Los síntomas sistémicos son variados y graves: incremento de la irritabilidad del sistema nervioso central que consiste en el efecto de unión de Ca^{2+} al fluoruro, con la consecuente hipocalcemia; hipotensión, tal vez relacionada con depresión vasomotora central y por

cardiotoxicidad directa así como la estimulación y más tarde la depresión de la respiración. Puede sobrevenir la muerte por parálisis respiratoria o por insuficiencia cardiaca. La dosis letal de fluoruro de sodio en seres humanos es de 5 g, aunque existe variación considerable. El tratamiento incluye la administración intravenosa de glucosa en la solución salina y lavado gástrico con agua de cal (solución de hidróxido de calcio al 0.15%) o bien, con otras sales de calcio para favorecer la precipitación del fluoruro. Se administran gluconato de calcio por vía intravenosa para la corrección de la tetania; se mantiene un volumen urinario alto con la administración intensiva de líquidos.

ENVENENAMIENTO CRÓNICO. En seres humanos, la principal manifestación de ingestión crónica de cantidades excesivas de fluoruro son la osteoesclerosis y la aparición de manchas en el esmalte dental. La osteoesclerosis se caracteriza por incremento en la densidad ósea secundaria al incremento de la actividad osteoblástica y por la sustitución de hidroxiapatita con fluoroapatita, la cual es más densa. El grado de afección esquelética varía con los cambios y es apenas detectable en los estudios radiográficos con engrosamiento cortical marcado de huesos largos, numerosas exocitosis dispersas a lo largo del esqueleto y calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. En su forma más grave, es una enfermedad incapacitante y deformante.

La clorosis dental o manchado del esmalte se describió por primera vez hace más de 60 años. En las formas leves de manchado del esmalte se observan áreas pequeñas, opacas, blanquecinas dispersas de manera irregular sobre la superficie ventral. En los casos graves se observan cavidades profundas, teñidas de color pardo o negruzco lo que le da al diente un aspecto de corrosión. El manchado del esmalte dental es consecuencia de la incapacidad parcial del mismo para formar ameloblastos para producir y depositar esmalte. El moteado es uno de los primeros signos visibles de consumo excesivo de fluoruro durante la infancia. El uso continuo de agua que contiene alrededor de 1 ppm de fluoruro puede ocasionar un manchado leve en 10% de los niños; con 4 a 6 ppm la incidencia se acerca a 100% con un incremento notable en la gravedad de las manifestaciones clínicas. La fluorosis dental grave ocurría con anterioridad en regiones donde los suministros locales de agua tenían gran contenido de fluoruro (p. ej., Pompeya, Italia y Pike's Peak, Colorado). Las regulaciones actuales en Estados Unidos obligan a un contenido preestablecido de fluoruro en los suministros de agua o bien, que se proporcione una fuente alternativa de agua aceptable para beber para las comunidades afectadas. El consumo sostenido de agua con contenido de fluoruro de 4 mg/L (cuatro ppm) se asocia con déficit en la masa ósea cortical e incremento en la tasa de pérdida ósea con el paso del tiempo.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

Sección VI Fármacos que afectan la función gastrointestinal

45 capítulo Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico

El tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con el ácido se llevan a cabo disminuyendo el grado de acidez gástrica o mejorando la protección de la mucosa. El reconocimiento de que un agente infeccioso, *Helicobacter pylori*, tiene un sitio fundamental en la patogénesis de las enfermedades acidopépticas estimuló nuevas conductas para la prevención y tratamiento.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

La secreción gástrica de ácido es un proceso complejo y continuo: hay factores neuronales (acetilcolina, ACh), paracrinos (histamina) y endocrinos (gastrina) que regulan la secreción de H^+ en las células parietales (figura 45-1).

Los receptores específicos (M_3, H_2 y CCK_2, respectivamente) están en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y fondo del estómago. Algunos de estos receptores también se encuentran en las células semejantes a las enterocromafines (*enterochromaffin-like*, ECL), en las que regulan la liberación de histamina. El receptor H_2 es un GPCT que activa la vía G_s-adenililato ciclasa cAMP-PKA. La ACh y la gastrina emiten señales a través de los GPCT, que se acoplan con la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} en las células parietales. En las células parietales, las vías dependientes del cAMP y el Ca^{2+} activan la H^+, K^+-ATP-asa (la bomba de protones), que intercambia H^+ y K^+ a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente iónico más grande conocido en los vertebrados, con un pH intracelular ~ 7.3 y un pH intracanalicular ~ 0.8.

La liberación de ACh de las fibras vagales preganglionares estimula de manera directa la secreción gástrica de ácido a través de los receptores muscarínicos M_3 en la membrana basolateral de las células parietales. El sistema nervioso central (SNC) modula sobre todo la actividad del sistema entérico mediante la ACh, estimula la secreción gástrica de ácido como respuesta a la visión, olor, sabor o anticipación del alimento (la fase "cefálica" de la secreción de ácido). La ACh también afecta de manera indirecta las células parietales por aumento en la liberación de histamina de las células ECL, y de gastrina de las células G. Las células ECL, fuente de la histamina gástrica, casi siempre están muy próximas a las células parietales. La histamina actúa como un mediador paracrino, difunde de su sitio de liberación a las células parietales cercanas, donde activa los receptores H_2 para estimular la secreción gástrica de ácido.

La *gastrina*, producida por las células G del antro, es el estimulante más potente de ácido. Múltiples vías estimulan la liberación de gastrina, como la activación del SNC, distensión local y los componentes químicos del contenido gástrico. La gastrina es un estímulo indirecto para la secreción de ácido porque induce la liberación de histamina de las células ECL; también existe un efecto directo menor en las células parietales. La *somatostatina* (SST), que se produce en las células D del antro, inhibe la secreción gástrica de ácido. La acidificación del pH luminal gástrico a < 3 estimula la liberación de SST, lo que a su vez suprime la liberación de gastrina en un ciclo de retroalimentación negativa. Las células que producen SST disminuyen en pacientes con infección por *H. pylori*, y una consecuente reducción del efecto inhibidor de la SST contribuye a la producción excesiva de gastrina.

DEFENSAS GÁSTRICAS CONTRA EL ÁCIDO La concentración alta de $[H^+]$ en la luz gástrica requiere mecanismos de defensa para proteger el esófago y el estómago. La principal defensa esofágica es el esfínter inferior del esófago, que previene el reflujo del contenido gástrico ácido al esófago. El estómago se protege asimismo del daño por el ácido mediante varios mecanismos que requieren un flujo sanguíneo adecuado de la mucosa. Una defensa clave es la secreción de una capa mucosa que ayuda a proteger las células epiteliales gástricas porque atrapa el bicarbonato secretado en la superficie celular. Una defensa fundamental es la secreción de la capa de moco que protege las células epiteliales gástricas. El moco gástrico es soluble cuando se secreta, pero forma con rapidez un gel insoluble que recubre la superficie de la mucosa del estómago, retarda la difusión de iones e impide el daño de la mucosa por macromoléculas

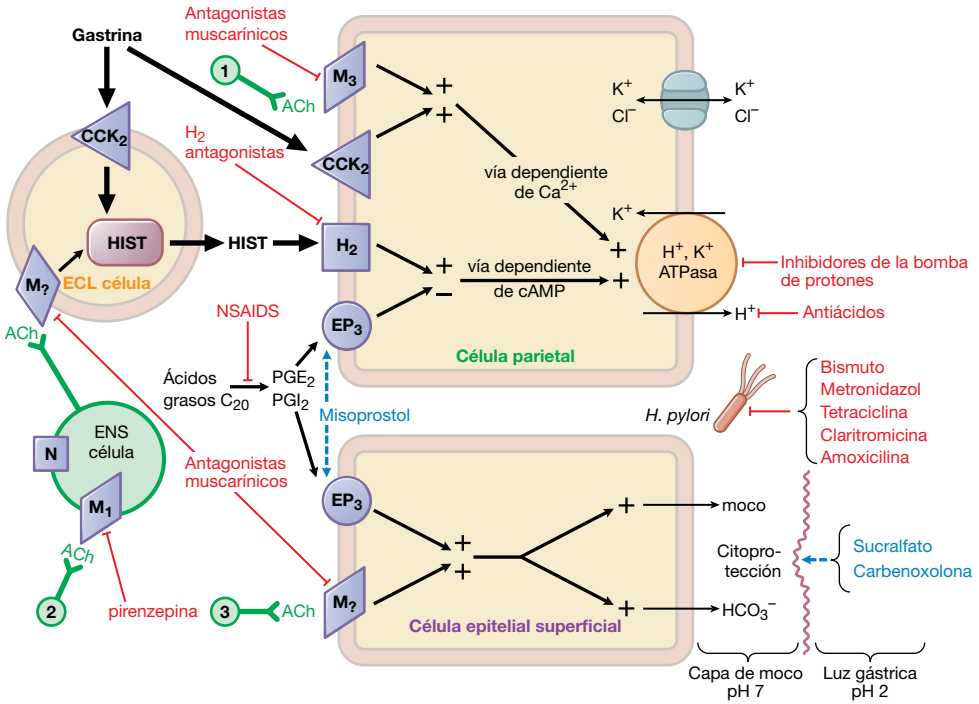


Figura 45-1 *Vista farmacológica de la secreción gástrica y su regulación: la base del tratamiento de los trastornos acidopépticos.* Se muestran las interacciones entre la célula semejante a la enterocromafin (ECL) que secreta histamina, una célula ganglionar del sistema nervioso entérico (SNE), una célula parietal que secreta ácido y una célula epitelial superficial que secreta moco y bicarbonato. Las vías fisiológicas, que se muestran con líneas negras sólidas, pueden ser estimuladoras (+) o inhibidoras (–). 1 y 3 indican posibles estimulaciones por fibras colinérgicas posganglionares, en tanto que 2 muestra estimulación neural por el nervio vago. Los agonistas fisiológicos y sus receptores de membranas respectivos incluyen: receptores de acetilcolina (Ach), muscarínicos (M) y nicotínicos (N); receptor 2 de gastrina, colecistocinina (CCK_2); receptor H_2 de histamina (HIST) y receptor EP_3 de prostaglandina E_2 (PGE_2). Una X negrita se refiere a los blancos del antagonismo farmacológico. Una flecha punteada indica la reacción de un fármaco que simula o aumenta una vía fisiológica. Se muestran en negritas los fármacos que se utilizan para el tratamiento de trastornos acidopépticos. NSAID, antiinflamatorios no esteroideos, que pueden inducir úlceras por la inhibición de la ciclooxigenasa.

como la pepsina. La producción de moco es estimulada por las prostaglandinas E_2 e I_2, que también inhiben en forma directa la secreción gástrica de ácido por las células parietales. Por tanto, los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, etanol) disminuyen la secreción de moco y predisponen al desarrollo de enfermedad acidopéptica. La figura 45-1 muestra la justificación y la base farmacológica del tratamiento para las enfermedades acidopépticas. Los inhibidores de la bomba de protones son los que se usan más a menudo, seguidos por los antagonistas del receptor H_2 para histamina.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los supresores más potentes de la secreción gástrica de ácido son los inhibidores de la H^+, K^+-ATPasa gástrica (bomba de protones) (figura 45-2). Estos fármacos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulado) 80 a 95 por ciento.

QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA. Existen seis inhibidores de la bomba de protones para uso clínico: *omeprazol* y su S-isómero *esomeprazol*, *lansoprazol* y su R-enantiómero *dexlansoprazol*, *rabeprazol* y *pantoprazol*. Todos los inhibidores de la bomba de protones tienen eficacia equivalente en dosis comparables.

Los inhibidores de la bomba de protones (PPI, *Proton pump inhibitors*) son profármacos que requieren activarse en un ambiente ácido. Después de absorberse a la circulación sistémica, se difunde el profármaco en las células parietales del estómago y se acumula en los canalículos secretores de ácido en donde es activado por la formación de una sulfenamidatetracíclica catalizada por protones (figura 45-2), atrapando al fármaco de tal manera que no puede

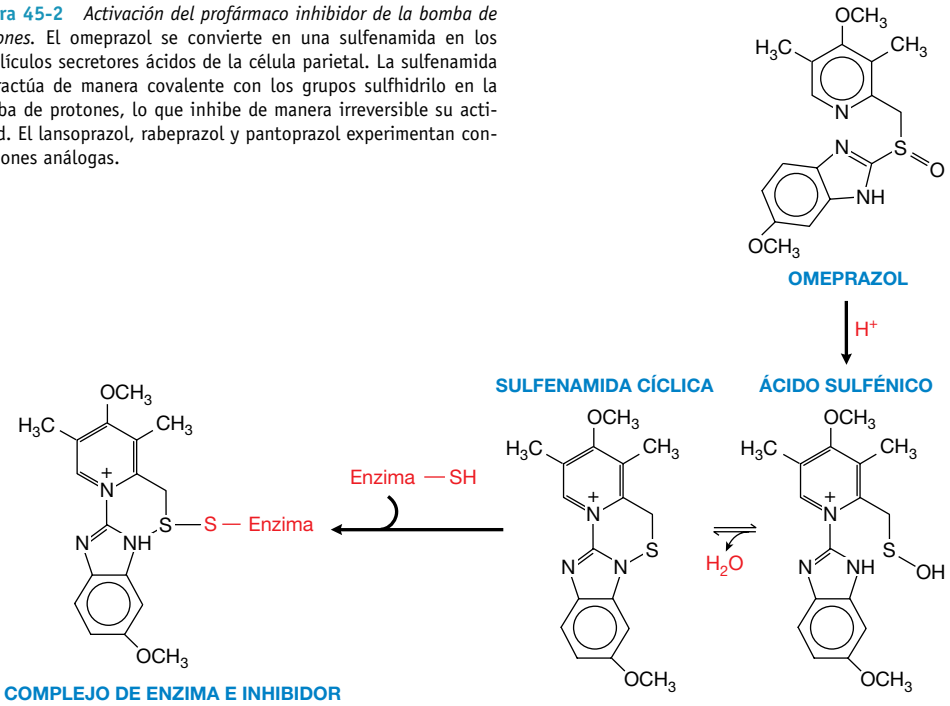


Figura 45-2 *Activación del profármaco inhibidor de la bomba de protones.* El omeprazol se convierte en una sulfenamida en los canalículos secretores ácidos de la célula parietal. La sulfenamida interactúa de manera covalente con los grupos sulfhidrilo en la bomba de protones, lo que inhibe de manera irreversible su actividad. El lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol experimentan conversiones análogas.

retrodifundirse a través de la membrana canalicular. A continuación, se une la forma activada de manera covalente con grupos sulfhidrilo de cisteínas en la H^+, K^+-ATPasa, inactivando de manera irreversible la molécula de la bomba. La secreción de ácido sólo se reanuda después de nuevas moléculas de bomba se sintetizan e insertan en la membrana luminal, proporcionando una supresión prolongada (hasta 24 a 48 h) de la secreción de ácido, a pesar de las vidas medias en plasma mucho más cortas (media a dos horas) de los compuestos originales.

Para prevenir la degradación de los PPI por el ácido en la luz gástrica y mejorar la biodisponibilidad oral, las formas para administración oral tienen distintas formulaciones:

- Fármacos con cubierta entérica contenidos dentro de cápsulas de gelatina (omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol y lansoprazol).
- Gránulos con cubierta entérica suministrados como polvo para suspensión (lansoprazol).
- Tabletas con cubierta entérica (pantoprazol, rabeprazol y omeprazol).
- Omeprazol en polvo combinado con *bicarbonato de sodio* contenido en cápsulas y formulado para suspensión oral.

Los pacientes en los que no es posible la vía oral pueden tratarse por vía parenteral con esomeprazol, pantoprazol o lansoprazol. La dosis aprobada por la FDA de pantoprazol intravenoso para la enfermedad por reflujo gastroesofágico es 490 mg al día hasta por 10 días. Las dosis más altas (p. ej., 60 a 120 mg en varias dosis) se usa para tratar trastornos con hipersecreción, como el síndrome de Zollinger-Ellison.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Como el pH ácido de los canalículos de las células parietales es necesario para la activación del fármaco y el alimento estimula la síntesis de ácido, lo ideal es que estos compuestos se administren ~ 30 min antes de las comidas. La administración concurrente con los alimentos puede reducir un poco el ritmo de absorción de los PPI. Una vez en el intestino delgado, los PPI se absorben con rapidez, se unen con proteínas y se someten a metabolismo extenso mediante las CYP hepáticas, en particular CYP2C19 y CYP3A4. Los individuos asiáticos tienen mayor probabilidad que los caucásicos o los de raza negra de tener un genotipo de CYP2C19 relacionado con metabolismo lento de los PPI (23% *vs.* 3%, respectivamente), lo que podría contribuir a la mayor eficacia y toxicidad en este grupo étnico.

Como no todas las bombas y las células parietales se activan al mismo tiempo, la supresión máxima de la secreción de ácido requiere varias dosis de los PPI. Por ejemplo, puede tardar dos a cinco días con una dosis al día para que se alcance la inhibición de 70% de las bombas de protones que se observa en el estado estable. La administración inicial más frecuente (p. ej., dos veces al día) reduce el tiempo para alcanzar la inhibición completa, pero no se ha

demostrado que mejore los resultados para el paciente. La inhibición resultante de la bomba de protones es irreversible; por tanto, la secreción de ácido se suprime durante 24 a 48 h o más, hasta que se sintetizan nuevas bombas de protones y se incorporan en la membrana luminal de las células parietales. La insuficiencia renal crónica no produce acumulación del fármaco con una dosis al día de PPI. La enfermedad hepática reduce mucho la depuración del esomeprazol y el lansoprazol.

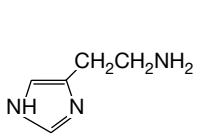
EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Por lo general, los PPI tienen muy pocos efectos secundarios. Los más frecuentes son náusea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. También se han reportado miopatía subaguda, artralgias, cefaleas y exantemas. Como se indicó antes, los PPI se metabolizan mediante las CYP hepáticas y por tanto, interfieren con la eliminación de otros fármacos depurados por esta vía. Se ha observado que los PPI interactúan con warfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y rabeprazol), diazepam (esomeprazol y omeprazol) y ciclosporina (omeprazol y rabeprazol). Entre los PPI, sólo el omeprazol inhibe la isoenzima CYP2C19 (lo que reduce la depuración de disulfiram, fenitoína y otros fármacos) e induce la expresión de CYP1A2 (lo que aumenta la eliminación de imipramina, varios antipsicóticos, tacrina y teofilina). Hay evidencia nueva de que el omeprazol puede inhibir la conversión de clopidogrel (por efecto en CYP2C19) a su forma anticoagulante activa. Es menos probable que el pantoprazol tenga esta interacción; el uso concurrente de clopidogrel y PPI (sobre todo pantoprazol) reduce mucho la hemorragia gastrointestinal sin aumentar los eventos cardiacos adversos (capítulo 30).

El tratamiento crónico con omeprazol disminuye la absorción de vitamina B_{12}, pero aún se desconoce la relevancia clínica de esto. La pérdida de la acidez gástrica también puede afectar la biodisponibilidad de fármacos como el cetoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro. Hay reportes de que el uso crónico de PPI se relaciona con un aumento en el riesgo de fracturas óseas y con mayor susceptibilidad a ciertas infecciones (p. ej., neumonía intrahospitalaria, *Clostridium difficile* extrahospitalario). La hipergastrinemia también es más frecuente y más grave con los PPI que con los antagonistas del receptor H_2. Esta hipergastrinemia puede predisponer a la hipersecreción de rebote de ácido gástrico cuando se suspende el tratamiento y también puede favorecer el crecimiento de tumores GI.

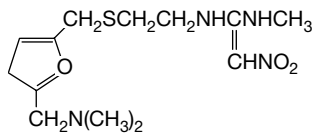
Usos terapéuticos. Los inhibidores de la bomba de protones se utilizan principalmente para promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), incluyendo la esofagitis erosiva, que se complica o no responde al tratamiento con antagonistas del receptor H_2. El omeprazol que no requiere prescripción médica está aprobado para el autotratamiento de la pirosis. Los PPI también son la base del tratamiento de los trastornos por hipersecreción patológica, como el síndrome de Zollinger-Ellison. El lansoprazol y el esomeprazol están aprobados para el tratamiento y prevención de las úlceras gástricas relacionadas con NSAID en pacientes que usan estos fármacos de manera continua. No está claro si los PPI afectan la susceptibilidad al daño inducido por los NSAID y a la hemorragia en el intestino delgado y el grueso. Todos los PPI están aprobados para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal relacionada con infección por *H. pylori*. Los usos terapéuticos de los PPI se discuten con más detalle más adelante en "Trastornos acidopépticos específicos y estrategias terapéuticas".

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la síntesis de ácido porque compiten de manera reversible con la histamina por la unión con estos receptores en la membrana basolateral de las células parietales.



HISTAMINA



RANITIDINA

En Estados Unidos se dispone de cuatro antagonistas diferentes de los receptores H_2: *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* y *nizatidina*. Estos fármacos son menos potentes que los inhibidores de la bomba de protones, pero no obstante suprimen la secreción gástrica de ácido durante 24 h casi en 70%. Los antagonistas de los receptores H_2 inhiben de manera predominante la secreción basal de ácido, lo que explica su eficacia para suprimir la secreción nocturna de ácido. Debido a que el determinante más importante de la cicatrización de una úlcera duodenal es el grado de acidez nocturna, casi en todos los tratamientos es adecuado administrar los antagonistas de los receptores H_2 por la noche. Los cuatro antagonistas de los receptores H_2 se presentan en formulaciones para administración oral por prescripción o venta libre. Asimismo, se encuentran preparados intravenosos e intramusculares de cimetidina, ranitidina y famotidina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Los antagonistas de los receptores H_2 se absorben con rapidez por vía oral, con concentraciones séricas máximas en el transcurso de 1 a 3 h. Con la administración intravenosa se obtienen casi de inmediato concentraciones terapéuticas y se conservan durante 4 a 5 h (cimetidina), 6 a 8 h (ranitidina) o 10 a 12 h (famotidina). Sólo un porcentaje pequeño de los antagonistas de receptores H_2 se une

a proteínas. Pequeñas cantidades (< 10% a ~ 35%) de estos fármacos se metabolizan en el hígado, pero la enfermedad hepática *per se* no es indicación para ajustar la dosis. Estos fármacos y sus metabolitos se excretan por los riñones mediante filtración y secreción tubular renal y es importante reducir las dosis en pacientes con disminución de la depuración de creatinina. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal eliminan cantidades importantes de estos medicamentos.

EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Los antagonistas de los receptores H_2 suelen tolerarse bien, con una incidencia baja (< 3%) de efectos adversos, que incluyen diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento. Los efectos secundarios menos comunes comprenden los que afectan el SNC (confusión, delirio, alucinaciones, habla farfullante y cefaleas), que ocurren con la administración intravenosa en personas de edad avanzada. Varios reportes han relacionado a los antagonistas de los receptores H_2 con varias discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia. Estos medicamentos cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque no se ha relacionado un riesgo mayor de teratogénesis con estos fármacos, está justificada la cautela cuando se usen en el embarazo.

Todos los fármacos que inhiben la secreción gástrica de ácido pueden alterar el ritmo de absorción y la biodisponibilidad subsiguiente de los antagonistas del receptor H_2 (véase la sección "Antiácidos"). Las interacciones farmacológicas con los antagonistas del receptor H_2 ocurren sobre todo con la cimetidina, y su empleo ha disminuido mucho. La cimetidina inhibe las enzimas CYP (p. ej., CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6), por lo que aumenta la concentración de diversos fármacos que son sustratos de estas enzimas. La ranitidina también interactúa con las CYP hepáticas, pero su afinidad es sólo 10% de la de la cimetidina. La famotidina y la nizatidina son aún más seguras en este aspecto. Puede haber ligeros incrementos en la concentración sanguínea de alcohol si se consume al mismo tiempo que los antagonistas del receptor H_2.

Usos terapéuticos. Las principales indicaciones terapéuticas de los antagonistas de los receptores H_2 son promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales, tratar la GERD no complicada y prevenir la ocurrencia de las úlceras por estrés. Para obtener más información sobre las usos terapéuticos de los antagonistas del receptor H_2, véase "Trastornos acidopépticos específicos y estrategias terapéuticas", más adelante.

TOLERANCIA Y REBOTE CON FÁRMACOS SUPRESORES DE ÁCIDO

La tolerancia a los efectos supresores de ácido de los antagonistas de los receptores H_2 puede desarrollarse en el transcurso de tres días de iniciar el tratamiento y ser resistente al incremento de las dosis. La disminución de la sensibilidad suele resultar del efecto de la hipergastrinemia secundaria a la estimulación de la liberación de histamina de células ECL. Los inhibidores de la bomba de protones no causan este fenómeno. Cuando se suspende cualesquiera de estas clases de medicamentos pueden ocurrir incrementos de rebote de la acidez gástrica.

FÁRMACOS QUE INCREMENTAN LAS DEFENSAS DE LA MUCOSA

ANÁLOGOS DE LA PROSTAGLANDINA: MISOPROSTOL

La PGE_2 y la PGI_2 son las principales prostaglandinas que sintetizan la mucosa gástrica. Contrario a sus efectos que elevan el cAMP en muchas células mediante los receptores EP_2 y EP_4, estos prostanoides se unen con el receptor EP_3 en las células parietales y estimulan la vía de G_i, lo que reduce el cAMP y la secreción gástrica de ácido. La PGE_2 también puede prevenir la lesión gástrica por sus efectos citoprotectores, que incluyen estímulo de la secreción de mucina y bicarbonato, y aumento del flujo sanguíneo en la mucosa. La supresión del ácido parece el efecto con mayor importancia clínica.

Como los NSAID disminuyen la síntesis de prostaglandina por inhibición de la ciclooxigenasa, los análogos sintéticos de la prostaglandina ofrecen una estrategia lógica para contrarrestar el daño causado por el NSAID. El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE_1) es un análogo sintético de PGE_1 aprobado por la FDA para prevenir el daño mucoso causado por NSAID. El grado de inhibición de la secreción gástrica de ácido por misoprostol se relaciona de manera directa con las dosis; las dosis orales de 100 a 200 μg inhiben de manera importante la secreción basal de ácido (hasta 95% de supresión) o la secreción de ácido estimulada por alimento (inhibición de 75 a 85%). La dosis que suele recomendarse para la profilaxis de úlceras es de 200 μg cuatro veces al día).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. El misoprostol rara vez se usa debido a sus efectos colaterales. El misoprostol se absorbe con rapidez después de su administración oral y a continuación se desesterifica con rapidez y de manera extensa para formar ácido misoprostólico, el metabolito principal y activo del medicamento. Una dosis aislada inhibe la producción de ácido en el transcurso de 30 min; los efectos terapéuticos máximos se obtienen a los 60 a 90 min y perduran hasta 3 h. El alimento y los antiácidos reducen el ritmo de absorción del misoprostol. El ácido libre se excreta principalmente por la orina, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 20 a 40 minutos.

EFECTOS SECUNDARIOS Hasta en 30% de los pacientes que toman misoprostol ocurre diarrea, con dolor y cólicos abdominales o sin ellos. Al parecer se relaciona con las dosis, se inicia de manera característica en el transcurso

de las dos primeras semanas de comenzar la terapéutica y suele resolverse de manera espontánea en el transcurso de una semana; en los casos más graves o prolongados tal vez sea necesario suspender el medicamento. *El misoprostol puede causar exacerbaciones clínicas de enfermedades inflamatorias del intestino* (capítulo 47). *El misoprostol está contraindicado durante el embarazo* porque puede incrementar la contractilidad uterina.

SUCRALFATO

Cuando existe un daño inducido por ácido, la hidrólisis de las proteínas de la mucosa mediada por pepsina contribuye a la erosión y ulceraciones mucosas. Este proceso puede inhibirse mediante polisacáridos sulfatados. El sucralfato es octasulfato de sacarosa con adición de $Al(OH)_3$. En un ambiente ácido (pH < 4) el sucralfato sufre un enlace transversal extenso que produce un polímero adherente, viscoso, que se adhiere a las células epiteliales y los cráteres de úlceras hasta por 6 h después de una dosis. Además de inhibir la hidrólisis de proteínas de la mucosa por pepsina, el sucralfato puede tener efectos citoprotectores adicionales que incluyen estimulación de la producción local de prostaglandinas y factor de crecimiento epidérmico. El sucralfato también se une con las sales biliares; por tanto, algunos médicos usan sucralfato para tratar a las personas con síndromes de esofagitis o gastritis biliares (cuya existencia es controversial).

Usos terapéuticos. El uso de sucralfato para tratar la enfermedad acidopéptica ha disminuido en los últimos años. No obstante, como el pH gástrico más alto puede ser un factor en el desarrollo de la neumonía intrahospitalaria en pacientes graves, el sucralfato puede ofrecer una ventaja sobre los PPI y los antagonistas del receptor H_2 para la profilaxis de las úlceras por estrés. El sucralfato también se ha usado en trastornos relacionados con inflamación o ulceración mucosa que pudieran no responder a la supresión del ácido, como la mucositis bucal (por radiación y úlceras aftosas), y la gastropatía por reflujo biliar. Administrado por enema rectal, el sucralfato también se ha usado para la proctitis por radiación y las úlceras rectales solitarias. Debido a que el sucralfato se activa por ácido, debe tomarse con el estómago vacío una hora antes de los alimentos. Es necesario evitar el uso de antiácidos en el transcurso de 30 min de una dosis de sucralfato. La dosis usual de este medicamento es de 1 g cuatro veces al día (en úlceras duodenales activas) o 1 g dos veces al día (para tratamiento de sostén).

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto secundario más común del sucralfato es estreñimiento (alrededor de 2%). Debe evitarse el sucralfato en pacientes con insuficiencia renal que tienen el riesgo de sobrecarga de aluminio. Asimismo, en estos enfermos no debe combinarse el sucralfato con antiácidos que contienen aluminio. El sucralfato forma una capa viscosa en el estómago que puede inhibir la absorción de otros medicamentos, incluyendo fenitoína, digoxina, cimetidina, cetoconazol y fluoroquinolonas. En consecuencia, el sucralfato debe tomarse cuando menos 2 h después de administrar otros medicamentos. La naturaleza "adherente" del gel viscoso producido por el sucralfato en el estómago también puede ser la causa del desarrollo de bezoares en algunos pacientes.

ANTIÁCIDOS

Existen compuestos más efectivos y persistentes que los antiácidos, pero su precio, accesibilidad y rápido efecto los hacen populares entre los consumidores. Muchos factores, que incluyen buen sabor, determinan la efectividad y elección del antiácido. Aunque el bicarbonato de sodio neutraliza con efectividad el ácido, es muy hidrosoluble, se absorbe con rapidez en el estómago y las cargas alcalina y de sodio pueden implicar un riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca o renal. El $CaCO_3$ neutraliza con rapidez y efectividad el H^+ gástrico, pero la liberación de CO_2 de los antiácidos que contienen bicarbonato o carbonato puede causar eructos, náuseas, distensión abdominal y flatulencia. El calcio también puede inducir secreción de ácido de rebote, que requiere una administración más frecuente. Las combinaciones de hidróxidos de Mg^{2+} (que reacciona con rapidez) y Al^{3+} (de reacción lenta) proporcionan una capacidad de neutralización relativamente equilibrada y sostenida y muchos expertos las prefieren. El magaldrato es un complejo de aluminato hidroximagnésico que se convierte con rapidez en el ácido gástrico en $Mg(OH)_2$ y $Al(OH)_3$, que se absorben mal y en consecuencia proporcionan un efecto antiácido sostenido. Aunque en teoría las combinaciones fijas de magnesio y aluminio contrarrestan sus efectos entre sí en el intestino (el Al^{3+} relaja el músculo liso gástrico, lo que retrasa el vaciamiento del estómago y causa estreñimiento; el Mg^{2+} tiene los efectos contrarios), en la práctica no siempre se alcanza este balance. La simeticona, un surfactante que reduce la formación de espuma y por tanto el reflujo gastroesofágico, se incluye en muchas presentaciones de antiácidos. Sin embargo, otras combinaciones fijas, sobre todo aquellas con ácido acetilsalicílico, que se comercializan para la "indigestión ácida" pueden ser inseguras en pacientes predispuestos a las úlceras gastroduodenales y no deben usarse.

En úlceras no complicadas, los antiácidos se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse. En síntomas graves o reflujo no controlado, los antiácidos pueden administrarse con tanta frecuencia como cada 30 a 60 min. Por lo general, los antiácidos deben proporcionarse en suspensión, ya que es probable que tengan una capacidad de neutralización mayor que las presentaciones en polvo o tabletas. Los antiácidos se eliminan del estómago vacío en unos 30 min. Sin embargo, la presencia de alimento es suficiente para elevar el pH gástrico a casi 5 alrededor de una hora y prolongar los efectos neutralizantes de los antiácidos durante 2 a 3 h.

El grado de absorción de los antiácidos varía y en consecuencia sus efectos sistémicos. En general, casi todos los antiácidos pueden elevar el pH urinario alrededor de una unidad de pH. Los antiácidos que contienen Al^{3+}, Ca^{2+} o Mg^{2+} se absorben en forma menos completa que los que incluyen $NaHCO_3$. Cuando la función renal es normal el Al^{3+} absorbido puede contribuir a osteoporosis, encefalopatía y miopatía proximal. Alrededor de 15% del Ca^{2+} que se administra por vía oral se absorbe y causa hipercalcemia transitoria. La hipercalcemia de sólo 3 a 4 g de $CaCO_3$ al

día puede causar problemas en pacientes con uremia. Con anterioridad, cuando se administraban grandes dosis de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$ con leche o crema para el tratamiento de úlceras pépticas, ocurría con frecuencia el *síndrome de leche alcalina* (alcalosis, hipercalcemia e insuficiencia renal). En la actualidad es raro este síndrome y suele resultar del consumo prolongado de grandes cantidades de Ca^{2+} (cinco a 40 tabletas de 500 mg al día de carbonato de calcio) ingeridas con leche.

La alteración del pH gástrico y urinario por antiácidos puede afectar varios medicamentos (p. ej., hormonas tiroideas, alopurinol y antimicóticos de tipo imidazol) modificando los índices de disolución y absorción, biodisponibilidad y eliminación renal. Los antiácidos de Al^{3+} y Mg^{2+} son notables por su propensión a quelar otros fármacos presentes en el tubo digestivo, por lo que disminuyen su absorción. La mayoría de las interacciones pueden evitarse si se toman los antiácidos 2 h antes o después de otros fármacos.

OTROS SUPRESORES DEL ÁCIDO Y CITOPROTECTORES. Los antagonistas del receptor muscarínico M_1 *pirenzepina* y *telenzepina* (capítulo 9) pueden reducir la síntesis de ácido en 40 a 50%. El receptor para acetilcolina en la célula parietal es del subtipo M_3 y se cree que estos fármacos suprimen la estimulación neural de la producción de ácido por sus efectos en los receptores M_1 de los ganglios intramurales (figura 45-1). Debido a su eficacia relativamente baja, sus efectos colaterales anticolinérgicos indeseables y significativos, y el riesgo de trastornos sanguíneos (pirenzepina), rara vez se usan hoy en día.

La *rebamipida* se usa para el tratamiento de la úlcera en algunas partes de Asia. Sus efectos citoprotectores están mediados por el aumento en la generación de prostaglandina en la mucosa gástrica y por eliminación de especies reactivas de oxígeno. El ecabet al parecer incrementa la formación de PGE_2 y PGI_2. En Europa se ha usado con éxito moderado para tratar este padecimiento la *carbenoxolona*, un derivado de la enoloxona que se encuentra en la raíz del orozuz. La carbenoxolona inhibe la isoenzima tipo 1 de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides, que protege los receptores de mineralocorticoides de la activación por cortisol en lanefrona distal; en consecuencia, causa hipopotasemia e hipertensión por activación excesiva de los receptores para mineralocorticoides (capítulo 46) suelen prescribirse combinados con antibióticos a fin de erradicar *H. pylori* y prevenir recurrencias de la úlcera. Los compuestos de bismuto se unen a la base de la ulcera, promueven la producción de mucina y bicarbonato y tienen efectos antibacterianos importantes.

TRASTORNOS ACIDOPÉPTICOS ESPECÍFICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Aunque casi todos los casos siguen una evolución benigna, en algunas personas la GERD puede causar esofagitis erosiva grave, cuyas secuelas importantes incluyen formación de estrechez y metaplasia de Barrett (sustitución del epitelio escamoso porcilíndrico intestinal) que, a su vez, se acompaña de un riesgo pequeño pero importante de adenocarcinoma. Los objetivos de la terapéutica de la GERD son la resolución total de los síntomas y cicatrización de la esofagitis. Claramente, los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces que los antagonistas de los receptores H_2 para lograr estos objetivos (figura 45-3).

En general, la dosis óptima para cada enfermo se determina basándose en el control de los síntomas. Las estenosis esofágicas que acompañan a la GERD también responden mejor a los inhibidores de la bomba de protones que a los antagonistas de receptores H_2. La otra complicación de la GERD, el esófago de Barrett, al parecer es más resistente al tratamiento, ya que no se ha demostrado de manera convincente que con la supresión de ácido o la cirugía antirreflujo se suprima la metaplasia.

En el cuadro 45-1 se incluyen los esquemas para el tratamiento de la GERD con inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H_2. Aunque algunos pacientes con síntomas leves de GERD pueden tratarse con dosis nocturnas de estos últimos medicamentos, suele ser necesario administrarlos dos veces al día. Los antiácidos sólo se recomiendan en pacientes con episodios leves, poco frecuentes de pirosis. Los procinéticos (capítulo 46) no son en particular útiles para la GERD, solos o combinados con medicamentos supresores de ácido.

SÍNTOMAS GRAVES Y AUMENTO NOCTURNO DE ÁCIDO. En pacientes con síntomas graves o manifestaciones no intestinales de GERD, a veces es necesaria la administración de un PPI dos veces al día. Sin embargo, es difícil, si no imposible dejar a los pacientes aclorhídricos y dos tercios o más de ellos producen ácido, sobre todo por la noche. Este fenómeno, llamado *incremento nocturno de ácido*, se ha invocado como causa de síntomas resistentes en algunos pacientes con GERD. Sin embargo, los descensos en el pH gástrico por la noche durante el tratamiento casi nunca se relacionan con reflujo ácido al esófago y todavía no se establece la justificación para suprimir la secreción nocturna de ácido. Los pacientes con síntomas continuos a pesar del uso de PPI dos veces al día a menudo se tratan con la adición de un antagonista del receptor H_2 por la noche. Aunque esto puede suprimir más la síntesis de ácido, el efecto es corto, quizá por el desarrollo de tolerancia.

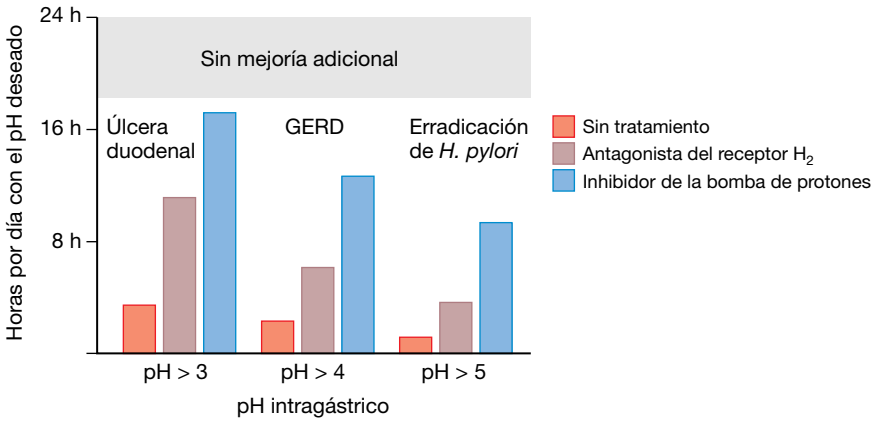


Figura 45-3 *Éxito comparativo del tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H_2.* Los datos muestran los efectos de un inhibidor de la bomba de protones (administrado una vez al día) y un antagonista del receptor H_2 (administrado dos veces al día) para elevar el pH gástrico hasta los intervalos deseados (o sea, pH 3 para la úlcera duodenal, pH 4 para GERD y pH 5 para la erradicación antibiótica de *H. pylori*).

TRATAMIENTO PARA MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE GERD. El reflujo ácido se ha implicado en diversos síntomas atípicos, como dolor precordial no cardiaco, asma, laringitis, tos crónica y otros trastornos de los oídos, nariz y faringe. Los PPI (en dosis más altas) se han usado con éxito en ciertos pacientes con estos trastornos.

GERD Y EMBARAZO. Se calcula que existe pirosis en 30 a 50% de los embarazos, con una incidencia cercana al 80% en algunas poblaciones. En casi todos los casos, la GERD termina poco después del parto y, por tanto, no es una exacerbación de un trastorno preexistente. Debido a su elevada prevalencia y al hecho de que puede contribuir a la náusea del embarazo, a menudo se requiere tratamiento. La opción terapéutica en esta situación es complicada por la escasez de datos para los fármacos de uso más frecuente. En general, la mayoría de los fármacos usados para tratar la GERD caen en la categoría B de la FDA, excepto por el omeprazol (categoría C de la FDA). Los casos leves de GERD durante el embarazo deben tratarse de manera conservadora; los antiácidos o el sucralfato se consideran los compuestos de primera línea. Si los síntomas persisten, pueden usarse antagonistas del receptor H_2, la ranitidina tiene el registro más amplio en estas circunstancias. Los PPI se reservan para mujeres con síntomas intratables o enfermedad por reflujo complicada. En estos casos, la opción preferida es el lansoprazol.

Cuadro 45-1

Esquemas farmacológicos antisecretorios para tratamiento y sostén en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FÁRMACO	DOSIS (dos veces al día)
Antagonistas de receptores H_2	
Cimetidina	400[a]/800[a] mg
Famotidina	20/40 mg
Nizatidina	150[a]/300[a] mg
Ranitidina	150/300 mg
Inhibidores de la bomba de protones	
Esomeprazol	20 a 40 mg diario/40[a] mg
Lansoprazol	30[a]/60[a] mg diario/30[a] mg
Omeprazol	20/40[a] mg diario/20[a] mg
Pantoprazol	40/80[a] mg diario/40[a] mg
Rabeprazol	20/40[a] mg diario/20[a] mg

[a] *Se refiere a uso no indicado en la etiqueta.*

ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA

La mejor forma de considerar la enfermedad por úlcera péptica es como un desbalance entre los factores de defensa mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandina, NO y otros péptidos y factores de crecimiento) y los factores nocivos (ácido y pepsina). En promedio, los pacientes con úlceras duodenales producen más ácido que los controles sin enfermedad ulcerosa, en particular por la noche (secreción basal). Aunque los enfermos con úlcera gástrica tienen una producción de ácido normal o incluso menor, rara vez, si acaso, ocurren úlceras cuando no existe por completo ácido. Es probable que en estos pacientes contribuyan a la lesión causada los valores relativamente más bajos de ácido, una defensa de la mucosa más débil y una producción reducida de bicarbonato. *H. pylori* y factores exógenos como NSAID interactúan en formas complejas para originar una úlcera. Hasta 60% de las úlceras pépticas se acompaña de una infección gástrica por *H. pylori*. Esta infección puede deteriorar la producción de somatostatina por las células delta y, con el tiempo, disminuir la inhibición de la secreción de gastrina, originando como resultado un incremento de la producción de ácido y una elaboración reducida de bicarbonato duodenal.

En el cuadro 45-2 se resumen las recomendaciones para la farmacoterapia de úlceras gastroduodenales. Los PPI alivian los síntomas de las úlceras duodenales y favorecen la cicatrización con más rapidez que los antagonistas del receptor H_2, aunque ambas clases de fármacos son muy efectivas en estas situaciones (figura 45-3). La úlcera péptica es una enfermedad crónica y se anticipa la recurrencia antes de un año en la mayoría de los pacientes que no reciben supresores de ácidos profilácticos. Con la consideración de que *H. pylori* tiene un papel etiopatogénico sustancial en la mayoría de las úlceras pépticas, la prevención de la recaída se enfoca en eliminar este organismo del estómago. El pantoprazol o lansoprazol intravenosos son la opción preferible en pacientes con úlceras sangrantes agudas. El beneficio teórico de la máxima supresión del ácido en estas circunstancias es acelerar la cicatrización de la úlcera subyacente. Además, un pH gástrico más alto intensifica la formación de un coágulo y retrasa su disolución.

Los NSAID también se relacionan muy a menudo con las úlceras pépticas y la hemorragia. Los efectos de estos fármacos están mediados por vía sistémica; en el estómago, los NSAID suprimen la síntesis de prostaglandinas mucosas (sobre todo PGE_1 y PGI_2), por lo que disminuye la producción de moco y la citoprotección (figura 45-1). Por tanto, la minimización del uso de los NSAID es un aspecto adjunto importante al tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*. *H. pylori* es un bacilo gramnegativo relacionado con la gastritis y el desarrollo subsiguiente de úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma

Cuadro 45-2

Recomendaciones para el tratamiento de úlceras gastroduodenales.

FÁRMACO	ÚLCERA ACTIVA	TRATAMIENTO DE SOSTÉN
Antagonistas de receptores H_2		
Cimetidina	800 mg al acostarse/ 400 mg dos veces al día	400 mg al acostarse
Famotidina	40 mg al acostarse	20 mg al acostarse
Nizatidina/ranitidina	300 mg después de la cena o al acostarse/ 150 mg dos veces al día	150 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones		
Lansoprazol	15 mg (DU; reducción del riesgo de NSAID) diario; 30 mg (GU incluyendo asociada con NSAID) diario	
Omeprazol	20 mg	
Rabeprazol	20 mg diario	
Análogos de prostaglandina		
Misoprostol	200 µg, 4 veces al día (prevención de úlcera relacionada con NSAID)[a]	

DU, úlcera duodenal; GU, úlcera gástrica.

[a] Sólo se ha demostrado de manera directa que 800 µg/día de misoprostol reducen el riesgo de complicaciones de la úlcera como perforación, hemorragia u obstrucción. (Rostrom S., Moayyedi P., Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29:481-496.)

gástrico de células β. Debido a la participación crítica de *H. pylori* en la patogenia de las úlceras pépticas, parte de la atención estándar de los pacientes con estas lesiones es erradicar la infección. A condición de que los enfermos no tomen NSAID, esta estrategia suprime casi por completo el riesgo de recurrencia de la úlcera. También está indicado erradicar *H. pylori* en el tratamiento de linfomas gástricos del tejido linfoide asociado con la mucosa, que pueden involucionar de manera importante después de este tratamiento.

En la selección de un esquema de erradicación influyen cinco consideraciones importantes (cuadro 45-3).

- Los regímenes con un solo antibiótico son inefectivos para erradicar la infección por *H. pylori* y causan resistencia microbiana. El régimen combinado con dos o tres antibióticos (más el fármaco supresor de ácido) se relaciona con la tasa más alta de erradicación de *H. pylori*.
- Un PPI o un antagonista del receptor H_1 aumentan mucho la efectividad de los regímenes antibióticos contra *H. pylori* que contienen amoxicilina o claritromicina (figura 45-3).
- Un régimen terapéutico de 10-14 días parece mejor que los más cortos.
- La falta de observancia por parte del paciente se relaciona con efectos colaterales de los medicamentos hasta en la mitad de los pacientes que toman regímenes con tres fármacos, y con la inconveniencia de los regímenes de tres o cuatro fármacos administrados varias veces al día. Existen paquetes que combinan las dosis diarias en una unidad conveniente y mejoran la observancia del paciente.
- Cada vez se reconoce más el surgimiento de resistencia a la claritromicina y el metronidazol como un factor importante en el fracaso para erradicar *H. pylori*. Cuando existen *in vitro* pruebas de resistencia al metronidazol, debe sustituirse con amoxicilina. En áreas con una frecuencia alta de resistencia a la claritromicina y el metronidazol, una terapéutica eficaz incluye un esquema de cuatro fármacos durante 14 días (tres antibióticos combinados con un inhibidor de la bomba de protones).

ÚLCERAS RELACIONADAS CON NSAID. Quienes utilizan NSAID por tiempo prolongado tienen un riesgo de 2 a 4% de desarrollar una úlcera sintomática, hemorragia o perforación gastrointestinal. Como ideal, en pacientes con una úlcera deben suspenderse los NSAID si es factible. A pesar de continuar utilizando estos medicamentos, es posible lograr que cicatricen las úlceras administrando fármacos que suprimen el ácido, por lo general en dosis más altas y por un tiempo mucho más prolongado que con los esquemas estándar (p. ej., ≥ ocho semanas). Los PPI son mejores que los antagonistas del receptor H_2 y el misoprostol para favorecer la cicatrización de úlceras activas, y para prevenir la recurrencia de las úlceras gástricas y duodenales en presencia de administración continua de NSAID.

ÚLCERAS RELACIONADAS CON ESTRÉS. Las úlceras por estrés son las que ocurren en el estómago o el duodeno en el contexto de una enfermedad o un traumatismo grave que requiere cuidado intensivo. La causa de las úlceras relacionadas con estrés difiere un poco de la de otras úlceras pépticas, que incluyen ácido e isquemia de la mucosa. Debido a las limitaciones para la administración oral de medicamentos en muchos pacientes con úlceras relacionadas con estrés, se han utilizado de manera extensa antagonistas de los receptores H_2 por vía intravenosa a fin de reducir la incidencia de hemorragia GI debida a úlceras por estrés. Hoy en día que se dispone de preparados intravenosos de inhibidores de la bomba de protones, es probable que se demuestren los mismos beneficios. *Sin embargo, existe cierta preocupación sobre el riesgo de neumonía secundaria a la colonización gástrica por bacterias en un ambiente alcalino.* En estas circunstancias, el sucralfato parece proporcionar una profilaxis razonable contra la hemorragia sin aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.

Cuadro 45-3

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

Tratamiento triple × 14 días: inhibidor de la bomba de protones + claritromicina 500 mg más metronidazol 500 mg o amoxicilina 1 g dos veces al día (la tetraciclina 500 mg puede sustituir a la amoxicilina o metronidazol).
Tratamiento cuádruple × 14 días: inhibidor de la bomba de protones dos veces al día + metronidazol 500 mg tres veces al día más subsalicilato de bismuto 525 mg + tetraciclina 500 mg cuatro veces al día.
o
Antagonista del receptor H_2 dos veces al día más subsalicilato de bismuto 525 mg + metronidazol 250 mg + tetraciclina 500 mg cuatro veces al día.
Dosis:

Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol: 20 mg Lansoprazol: 30 mg Rabeprazol: 20 mg Pantoprazol: 40 mg Esomeprazol: 40 mg	Antagonistas del receptor H_2: Cimetidina: 400 mg Famotidina: 20 mg Nizatidina: 150 mg Ranitidina: 150 mg

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON. Los pacientes con este síndrome desarrollan gastrinomas pancreáticos o duodenales que estimulan la secreción de cantidades muy grandes de ácido, a veces como parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo I. Esto puede causar ulceración gastroduodenal grave y otras consecuencias de la hiperclorhidria descontrolada. Los PPI son los fármacos de elección, casi siempre se administran en dosis dobles a las habituales para las úlceras pépticas con el objetivo terapéutico de reducir la secreción de ácido de 1 a 10 mmol/h.

DISPEPSIA NO ULCEROSA. Este término se refiere a síntomas semejantes a los de la úlcera en pacientes que carecen de ulceración gastroduodenal manifiesta. Puede relacionarse con gastritis (con o sin *H. pylori*) o con el uso de NSAID, pero aún hay controversia sobre la patogenia de este síndrome.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

46 capítulo Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; vómito; enfermedad biliar y pancreática

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El tubo digestivo se encuentra en un estado contráctil, absorbente y secretor continuo. El control de este estado es complejo, con contribuciones del músculo y el epitelio, los nervios locales del sistema nervioso entérico (ENS, *enteric nervous system*), el sistema nervioso autónomo (ANS, *autonomic nervous system*) y las hormonas circulantes. De éstos, quizá el regulador más importante de la función intestinal es el ENS (figura 46-1).

El sistema nervioso entérico es una extensa colección de nervios que constituye la tercera división del sistema nervioso autónomo. Es la única parte del sistema nervioso autónomo en verdad capaz de funcionar de manera autónoma si se separa del sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso entérico se encuentra dentro de la pared del tubo digestivo, organizado en dos redes conectadas de neuronas y fibras nerviosas: el *plexo mientérico* (*de Auerbach*), que se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal, y el *plexo submucoso* (*de Meissner*), situado en la submucosa. El primero es el principal encargado del control motor, mientras que el segundo regula la secreción, el transporte de líquidos y el flujo sanguíneo. El ENS y el sistema nervioso autónomo también participan en la defensa del hospedador e inervan órganos y células del sistema inmunitario.

GENERACIÓN Y REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL

El sistema nervioso entérico permite la naturaleza mayormente autónoma de casi toda la actividad gastrointestinal (GI). Esta actividad está organizada en programas relativamente distintos que responden a las señales del ambiente local del intestino, así como al sistema nervioso autónomo —sistema nervioso central—. Cada programa consiste en una serie de patrones complejos, pero coordinados, de secreción y movimiento, que muestra variación regional y temporal. El *programa de ayuno* del intestino se llama MMC ([*migrating myoelectric complex*] *complejo mioeléctrico migratorio* cuando se refiere a la actividad eléctrica, y [*mitrating motor complex*] *complejo motor migratorio*, cuando se refiere a las contracciones acompañantes) y consiste en una serie de cuatro actividades sincronizadas. La más característica, la fase III, consiste en cúmulos de contracciones rítmicas que ocupan segmentos cortos del intestino por un periodo de 6 a 10 min antes de proceder en sentido caudal (hacia el ano). La fase II del MMC se relaciona con la liberación de la hormona peptídica *motilina*. Los agonistas de la motilina estimulan la motilidad en la parte proximal del intestino. Un ciclo MMC completo (o sea, las cuatro fases) tarda ~ 80 a 110 min. El MMC ocurre durante el estado de ayuno, lo que ayuda a barrer los detritos en sentido caudal en el intestino y a limitar el crecimiento excesivo de las bacterias luminales. El MMC se interrumpe por el programa de alimentación en los animales que se alimentan de manera intermitente, como los seres humanos. El *programa con alimentación* consiste en contracciones de alta frecuencia (12 a 15/min) que, o se propagan por segmentos cortos (*propulsores*) o son irregulares y no se propagan (*mezcladores*).

La *peristalsis* es una serie de respuestas reflejas a un bolo en la luz de un segmento intestinal determinado; el reflejo excitador ascendente produce contracciones del músculo circular en el lado oral del bolo, mientras que el reflejo inhibidor descendente produce relajación en el lado anal. El gradiente neto de presión desplaza el bolo en sentido caudal. Las neuronas motoras reciben señales de las interneuronas ascendentes y descendentes (que constituyen los sistemas de relevo y programación), que son de dos amplios tipos, excitadoras e inhibidoras. El neurotransmisor principal de las neuronas motoras excitadoras es la acetilcolina (ACh). El principal neurotransmisor de las neuronas motoras inhibidoras parece ser el óxido nítrico (NO), aunque puede también haber contribuciones importantes del ATP, el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) y el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP, *pituitary adenylyl cyclase-activating peptide*). Las células enterocromafines, dispersas por todo el epitelio del intestino, liberan serotonina (5HT) para iniciar muchos reflejos intestinales mediante la acción local en las neuronas entéricas. La liberación excesiva de 5HT desde la pared intestinal (p. ej., por efecto de agentes quimioterapéuticos), causa vómito por las acciones de la 5HT en las terminaciones nerviosas vagales en la parte proximal del intestino delgado. Los compuestos dirigidos contra el sistema 5HT son moduladores significativos de la motilidad, la secreción y el vómito.

Otros tipos de células son importantes, incluidas las células intersticiales de Cajal, distribuidas dentro de la pared intestinal y encargadas de establecer el ritmo eléctrico y la frecuencia de las contracciones en diversas regiones del intestino. Estas células también traducen o modulan la comunicación neuronal excitadora e inhibidora al músculo liso.

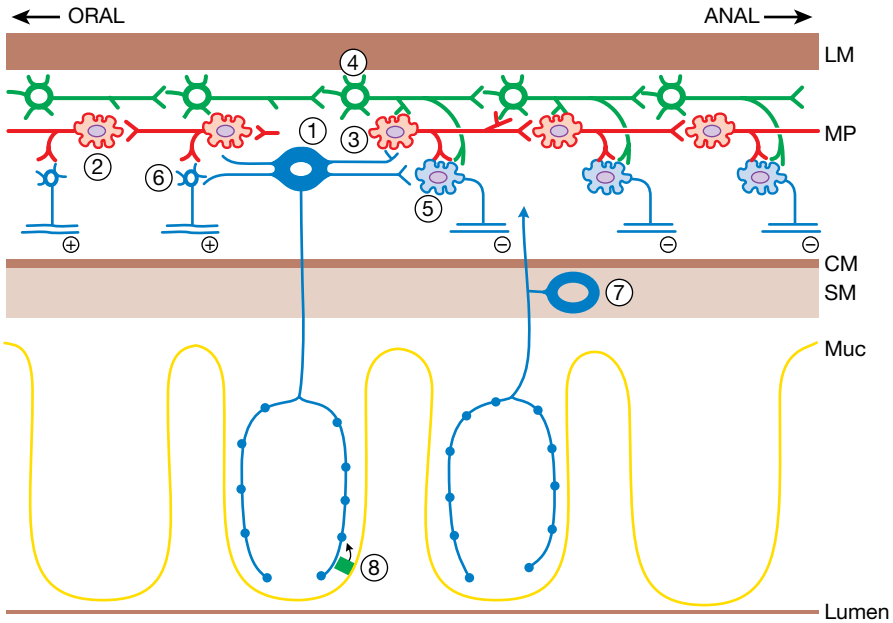


Figura 46-1 *Red neuronal que inicia y genera la respuesta peristáltica*. La estimulación de la mucosa origina la liberación de serotonina por células enterocromafines (8) que excita la neurona aferente primaria intrínseca (1) que a continuación se comunica con las interneuronas ascendente (2) y descendente (3) en las vías reflejas locales. El reflejo origina una contracción en el extremo oral a través de neuronas motoras excitadoras (6) y relajación aboral por neuronas motoras inhibidoras (5). En esta figura se ve como si el complejo mioeléctrico migratorio (véase texto) se condujera por una cadena diferente de interneuronas (4). Asimismo, se muestra (7) otra neurona aferente primaria intrínseca con su cuerpo celular en la submucosa. MP, plexo mientérico; CM, músculo circular; LM, músculo longitudinal; SM, submucosa; Muc, mucosa. (Adaptada con autorización de Annual Reviews, de Kunze W.A., Furness J.B. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol*, 1999;61:117-142. Permiso otorgado a través de *Copyright Clearance Center, Inc.*)

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO LISO GASTROINTESTINAL

El control de la tensión del músculo liso GI depende de la concentración intracelular de Ca^{2+}. Existen dos tipos básicos de acoplamiento excitación-contracción en estas células. Los *receptores ionotrópicos* median los cambios en el potencial de membrana, que a su vez activan los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje para provocar la entrada de Ca^{2} (acoplamiento electromecánico); los *receptores metabotrópicos* activan varias vías de transducción de señal para liberar Ca^{2+} de las reservas intracelulares (acoplamiento fármaco-mecánico). Los receptores inhibidores actúan mediante PKA y PKG, y producen hiperpolarización, disminuyen la $[Ca^{2+}]$ citosólico y reducen la interacción entre actina y miosina. Por ejemplo, el NO puede inducir la relajación mediante la activación de la vía guanilato ciclasa-GMP cíclico y producir la abertura de varios tipos de conductos de K^{+}.

TRASTORNOS FUNCIONALES Y DE LA MOTILIDAD DEL INTESTINO

Los trastornos de la motilidad GI son un grupo heterogéneo de síndromes. Los trastornos de la motilidad típicos incluyen la acalasia del esófago (relajación disminuida del esfínter esofágico inferior, acompañada de peristalsis esofágica defectuosa que causa disfagia y regurgitación), gastroparesia (retraso del vaciamiento gástrico), formas miopática y neuropática de la dismotilidad intestinal, y otros. Estos trastornos pueden ser congénitos, idiopáticos o secundarios a enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes mellitus o esclerodermia). Tradicionalmente, el término también ha incluido otros trastornos, como el síndrome de colon irritable (IBS) y el dolor de pecho no cardiaco. El tratamiento de casi todas estas afecciones aún es empírico y basado en los síntomas, lo que indica el desconocimiento de la fisiopatología involucrada.

FÁRMACOS PROCINÉTICOS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA CONTRACTILIDAD GASTROINTESTINAL (GI)

Los fármacos procinéticos son medicamentos que intensifican, coordinadamente, la motilidad GI y el tránsito del material por el tubo digestivo. Al parecer, estos fármacos intensifican la liberación del neuro-

transmisor excitador en la unión nervio-músculo, sin interferir con el patrón fisiológico normal y el ritmo de la motilidad. En contraste, la activación de los receptores muscarínicos con los fármacos colinomiméticos más antiguos (capítulo 9) o los inhibidores de la acetilcolinesterasa (capítulo 10), intensifica las contracciones en forma más bien descoordinada, lo que produce poca o ninguna actividad propulsora neta.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES PARA DOPAMINA

La dopamina (DA) se encuentra en cantidades importantes en el tubo digestivo y tiene varios efectos inhibidores en la motilidad, que incluyen disminución de las presiones del esfínter esofágico inferior y la intragástrica. Estos efectos, que resultan de la supresión de la liberación de acetilcolina de las neuronas motoras mientéricas, son mediadas por receptores dopaminérgicos D_2. La eficacia de los antagonistas de los receptores de dopamina como fármacos procinéticos, tiene la ventaja adicional de aliviar las náuseas y los vómitos antagonizando los receptores para dopamina en la zona desencadenante quimiorreceptora. Los ejemplos de estos fármacos son la *metoclopramida* y la *domperidona*.

METOCLOPRAMIDA. La metoclopramida y otras benzamidas sustituidas son derivados del ácido *para*-aminobenzoico y tienen relación estructural con la procainamida.

Los mecanismos de acción de la metoclopramida son complejos e incluyen agonismo en el receptor $5HT_4$; antagonismo a $5HT_3$ vagal y central, y posible sensibilización de los receptores muscarínicos en el músculo liso, además de antagonismo al receptor de DA. La administración de metoclopramida causa contracciones coordinadas que intensifican el tránsito. Sus efectos se limitan sobre todo a la parte proximal del tubo digestivo, donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones antral y del intestino delgado. La metoclopramida no tiene efectos de relevancia clínica en la motilidad del intestino grueso.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La metoclopramida se absorbe con rapidez después de administrarse por vía oral, experimenta sulfatación y conjugación con ácido glucurónico en el hígado y se excreta principalmente por la orina con semivida de 4 a 6 h. Las concentraciones máximas se presentan en el transcurso de 1 h después de una sola dosis oral; su acción perdura una a dos horas.

Usos terapéuticos. La metoclopramida está indicada en pacientes sintomáticos con gastroparesia, en los que puede causar mejorías modestas del vaciamiento gástrico. La inyección de metoclopramida se usa como medida adjunta en procedimientos médicos o diagnósticos, como la intubación intestinal o las radiografías con contraste del tubo digestivo. Su mayor utilidad radica en su capacidad para aminorar la náusea y el vómito que a menudo acompañan a los síndromes con dismotilidad GI. La metoclopramida está disponible en formas para administración oral (tabletas y solución), y como preparación parenteral para uso intravenoso o intramuscular. El régimen inicial es de 10 mg por vía oral, 30 min antes de cada comida y al acostarse. Su acción comienza en 30 a 60 min. En pacientes con náusea severa puede administrarse una dosis inicial de 10 mg por vía intramuscular (inicio de acción: 10 a 15 min) o intravenosa (inicio de acción: 1 a 3 min). Para prevenir el vómito inducido por quimioterapia, la metoclopramida puede administrarse como infusión de 1 a 2 mg/kg administrados al menos durante 15 min, comenzando 30 min antes de iniciar la quimioterapia, con repetición en caso necesario cada 2 h por dos dosis más, luego cada 3 h por tres dosis.

Efectos secundarios. Las principales acciones secundarias de la metoclopramida incluyen efectos extrapiramidales. Las distonías, que suelen ocurrir inmediatamente después de la administración intravenosa, y los síntomas de tipo parkinsonismo que pueden presentarse varias semanas después de iniciar el tratamiento suelen responder generalmente a la terapia con anticolinérgicos o antihistamínicos y son reversibles cuando se suspende la metoclopramida. Con el tratamiento prolongado (meses a años) puede ocurrir discinesia tardía y puede ser irreversible. Los efectos extrapiramidales se presentan más comúnmente en niños y adultos jóvenes y a dosis altas. La metoclopramida también puede causar galactorrea por bloqueo del efecto inhibidor de la dopamina en la liberación de prolactina (poco frecuente en la práctica clínica). Hay reportes ocasionales de metahemoglobinemia en recién nacidos prematuros y de término que recibieron metoclopramida.

DOMPERIDONA, UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR D_2. En contraste con la metoclopramida, la domperidona antagoniza de manera predominante los receptores D_2 sin mayor participación de otros receptores.

La domperidona no se encuentra en Estados Unidos, pero se ha utilizado en algunos otros países y tiene actividad procinética moderada en dosis de 10 a 20 mg tres veces al día. Aunque no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica para causar efectos secundarios extrapiramidales, la domperidona actúa en las zonas del SNC que carecen de esta barrera, como las que regulan el vómito, la temperatura y la liberación de prolactina. La domperidona no parece tener efectos significativos en la motilidad GI inferior.

AGONISTAS DEL RECEPTOR PARA SEROTONINA

La serotonina (5HT) tiene una actividad importante en las funciones motora y secretora normales del intestino (capítulo 13); de hecho, > 90% del total de 5HT en el cuerpo se encuentra en el tubo digestivo.

Casi toda la 5HT es producida por las células enterocromafines, que liberan 5HT con rapidez en respuesta a la estimulación química y mecánica (p. ej., bolos de alimento; fármacos nocivos como el cisplatino; ciertas toxinas microbianas; agonistas de receptores adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos). La 5HT desencadena el reflejo peristáltico (figura 46-1) estimulando neuronas sensoriales intrínsecas en el plexo mientérico (vía receptores $5HT_{1p}$ y receptores $5HT_4$) y asimismo neuronas sensoriales vagales y espinales extrínsecas (a través de receptores $5HT_3$). Además, la estimulación de neuronas aferentes intrínsecas de la submucosa activa reflejos secretomotores que originan secreción epitelial.

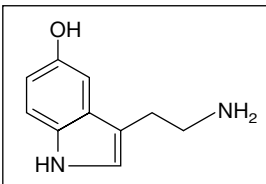
También se encuentran receptores para 5HT en otras neuronas en el sistema nervioso entérico, en donde pueden ser estimulantes ($5HT_3$ y $5HT_4$) o inhibidoras ($5HT_{1a}$). Además, la serotonina estimula la liberación de otros neurotransmisores. Así, la estimulación de $5HT_1$ del fondo gástrico origina la liberación de NO y reduce el tono de la musculatura lisa. La estimulación de receptores $5HT_4$ de las neuronas motoras excitadoras aumenta la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y tanto los receptores $5HT_3$ como $5HT_4$ facilitan el señalamiento interneuronal. En el desarrollo, la 5HT actúa como un factor neurotrófico para neuronas entéricas a través de los receptores $5HT_{2B}$ y $5HT_4$. La recaptación de serotonina por las neuronas entéricas y por el epitelio entérico es mediada por el mismo transportador (SERT, capítulos 5 y 13) de recaptación de 5HT por las neuronas serotoninérgicas en el SNC. Esta recaptación también es bloqueada por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, figura 15-1 y cuadro 15-1), lo que explica los efectos secundarios comunes de diarrea que acompañan al uso de estos medicamentos. La modulación de los múltiples, complejos y a veces contrarios efectos de la 5HT en la función motora intestinal, se ha convertido en un objetivo importante para el desarrollo farmacológico. La disponibilidad de compuestos procinéticos serotoninérgicos en años recientes ha sido limitada por los eventos cardiacos adversos graves. El maleato de tegaserod (Zelnorm) se descontinuó; la cisaprida sólo está disponible mediante un protocolo restringido de fármaco experimental. Un nuevo agonista de $5HT_4$, prucaloprida, está aprobado en Europa para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las que los laxantes no proporcionan el alivio adecuado.

CISAPRIDA. La cisaprida (figura 46-2) es un agonista $5HT_4$ que estimula la actividad de la adenilato ciclasa en las neuronas. También tiene débiles propiedades antagonistas $5HT_3$ y puede estimular en forma directa el músculo liso. La cisaprida se usaba a menudo como procinético, pero ya no está disponible en Estados Unidos por su capacidad para inducir arritmias cardiacas graves y a veces letales debidas a la prolongación del intervalo QT. La cisaprida es metabolizada por la enzima CYP3A4 (capítulo 6). La cisaprida está contraindicada en pacientes con antecedes de intervalo QT prolongado, falla renal, arritmia ventricular, enfermedad isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia respiratoria, anormalidades no corregidas de electrólitos o fármacos concomitantes que se sabe prolongan el intervalo QT. La cisaprida sólo está disponible mediante un programa experimental de acceso limitado para pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophagic reflux disease*), gastroparesia, seudoobstrucción, estreñimiento crónico grave resistente al tratamiento, e intolerancia neonatal a la alimentación enteral cuando fallaron todas las modalidades terapéuticas estándar y los pacientes ya se sometieron a una valoración diagnóstica minuciosa, incluido un ECG.

PRUCALOPRIDA. La prucaloprida (figura 46-2) es un agonista específico del receptor $5HT_4$ que facilita la neurotransmisión colinérgica. Actúa a todo lo largo del intestino, aumenta el tránsito oral-cecal y el tránsito colónico sin afectar el vaciamiento gástrico en los voluntarios sanos. Administrado en dosis de 2 y 4 mg por vía oral una vez al día, el fármaco mejora los hábitos intestinales. La prucaloprida está aprobada en Europa para uso en mujeres con estreñimiento crónico en las que los laxantes no producen un alivio adecuado.

MOTILIDOS

MACRÓLIDOS Y ERITROMICINA. La motilina, una hormona peptídica de 22 aminoácidos encontrada en las células M y en algunas células cromafines de la parte proximal del intestino delgado, es un inductor potente de la contractilidad de la parte proximal del tubo digestivo. Los niveles de motilina fluctúan en asociación con el complejo motor migratorio y parece producir la amplificación, si no la inducción real,



LIGANDO ANTAGONISTA	ESPECIFICIDAD
Alosetrón	Antagonistas de $5HT_3$
Cisaprida	Agonista de $5HT_4$; antagonista de $5HT_3$
Prucaloprida	Agonista de $5HT_4$
Tegaserod	Agonista parcial de $5HT_4$

Figura 46-2 *Fármacos serotoninérgicos moduladores de la motilidad gastrointestinal.*

de la actividad de la fase III. Además, los receptores para motilina se encuentran en las células de músculo liso y en las neuronas entéricas.

Los efectos de la motilina pueden simularse con eritromicina, una propiedad que comparte en medida variable con otros antibióticos macrólidos (p. ej., oleandomicina, azitromicina y claritromicina; capítulo 55). Además de sus efectos semejantes a la motilina, que son más pronunciados en dosis altas (250 a 500 mg), las dosis bajas de eritromicina (p. ej., 40 a 80 mg) también pueden actuar por otros mecanismos poco definidos, que quizá incluyen facilitación colinérgica. La eritromicina tiene múltiples efectos en la motilidad GI superior, aumenta la presión esofágica inferior y estimula la contractilidad gástrica y del intestino delgado. En contraste, tiene poco o ningún efecto en la motilidad colónica. En dosis mayores de 3 mg/kg puede producir un tipo espástico de contracción en el intestino delgado, lo que causa cólico, disminución del tránsito y vómito.

USOS TERAPÉUTICOS. La eritromicina se usa como procinético en pacientes con gastroparesia diabética, en la que mejora el vaciamiento gástrico en el corto plazo. Las contracciones gástricas estimuladas por eritromicina pueden ser intensas y causar "vaciamiento rápido" de alimento no digerido hacia el intestino delgado. Esta posible desventaja se aprovecha en clínica para eliminar del estómago residuos no digeribles, como tubos de plástico o bezoares. El desarrollo rápido de tolerancia a la eritromicina, tal vez por disminución de los receptores de motilina y los efectos antibióticos (indeseables en este contexto) ha limitado el uso de este medicamento como fármaco procinético. Una dosis estándar de eritromicina para estimulación gástrica es de 3 mg/kg por vía intravenosa o 200 a 250 mg por vía oral cada 8 h. Para estimular el intestino delgado suele ser más útil una dosis más pequeña (p. ej., 40 mg por vía intravenosa), ya que las dosis más altas en realidad pueden retardar la motilidad del intestino delgado. Las precauciones sobre la toxicidad, colitis seudomembranosa y la inducción de cepas resistentes de bacterias, entre otros factores, limitan el uso de la eritromicina a situaciones agudas o circunstancias en las que los pacientes no responden a otros medicamentos.

El *mitemcinal* (GM-611), un macrólido no antibiótico, parece prometedor para el tratamiento de la gastroparesia.

FÁRMACOS DIVERSOS PARA ESTIMULAR LA MOTILIDAD

La hormona *colecistocinina* (CCK) se libera del intestino como respuesta a las comidas y retrasa el vaciamiento gástrico, produce contracción de la vesícula biliar, estimula la secreción de enzimas pancreáticas, aumenta la motilidad intestinal e induce la saciedad. El octapéptido C-terminal de la CCK, la *sincalida*, es útil para estimular la vesícula biliar y/o el páncreas, así como para acelerar el tránsito del bario por el intestino delgado para las pruebas diagnósticas de estos órganos. La *dexloxiglumida* es un antagonista del receptor CCK_1 (o CCK-A) que puede mejorar el vaciamiento gástrico y se ha investigado como tratamiento para la gastroparesia y el síndrome de intestino irritable (IBD, *irritable bowel syndrome*) con predominio de estreñimiento; también puede usarse en la intolerancia alimentaria en personas gravemente enfermas. También hay reportes de que la clonidina es provechosa en pacientes con gastroparesia. En algunos enfermos con dismotilidad intestinal (véase más adelante) se utiliza también un análogo de la somatostatina, el acetato de octreótido (Sandostatin).

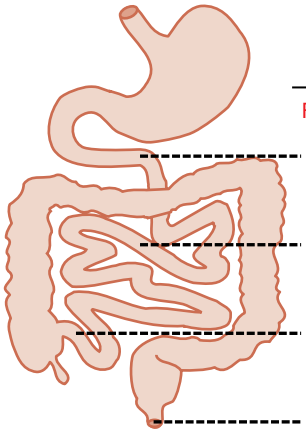
FÁRMACOS QUE SUPRIMEN LA MOTILIDAD

Los relajantes de músculo liso, como los nitratos orgánicos y los antagonistas de los conductos del Ca^{2+} suelen proporcionar alivio temporal, si bien parcial, de los síntomas en trastornos de la motilidad, como la acalasia, en la que no se relaja el esfínter esofágico inferior lo que causa dificultades graves en la deglución. Las preparaciones de toxina botulínica, inyectadas de manera directa en el esfínter esofágico inferior a través del endoscopio, en dosis de 80 a 100 unidades, inhiben la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y pueden causar parálisis parcial del músculo del esfínter, con mejoría significativa de los síntomas y la limpieza esofágica.

LAXANTES, CATÁRTICOS Y TRATAMIENTO PARA EL ESTREÑIMIENTO

GENERALIDADES DEL FLUJO GI DE AGUA Y ELECTRÓLITOS. En condiciones normales, el agua representa de 70 a 85% del peso total de las heces. El contenido neto de líquido de las heces indica un equilibrio entre el ingreso luminal (ingestión y secreción de agua y electrólitos) y el egreso (absorción) en la totalidad del tubo digestivo. El desafío para el intestino es extraer agua, minerales y nutrientes del contenido luminal y dejar un volumen manipulable de líquido para la expulsión apropiada de los materiales de desecho a través del proceso de la defecación.

Normalmente, todos los días ingresan en el intestino delgado alrededor de ocho a nueve litros de líquido de fuentes exógenas y endógenas (figura 46-3). La absorción neta de agua ocurre en el intestino delgado en respuesta a gradientes osmóticos que resultan de la captación y secreción de iones y la absorción de nutrientes (en especial azúcar y aminoácidos), y sólo alrededor de 1 a 1.5 L cruzan la válvula ileocecal. A continuación, el colon extrae casi todo el líquido restante y deja alrededor de 100 ml de agua fecal al día. En circunstancias normales, estas cantidades se encuentran dentro de los límites de la capacidad total de absorción del intestino delgado (alrededor de 16 L) y del colon (4 a 5 L). Mecanismos neurohumorales, patógenos y fármacos pueden alterar la secreción y la absorción del líquido por el epitelio intestinal. La alteración de la motilidad también contribuye a este proceso. Cuando disminuye la motilidad y se extrae líquido en exceso, las heces pueden endurecerse e impactarse causando estreñimiento. Cuando se excede la capacidad de absorción de líquidos del colon ocurrirá diarrea.



Volumen (L/día)		Concentraciones iónicas (meq/L)				Osmolalidad
Flujo	Captación de H_2O	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	
9.0		60	15	60	15	Variable
	6.0					
3.0		140	6	100	30	Isotónica
	1.5					
1.5		140	8	60	70	Isotónica
	1.4					
0.1		40	90	15	30	Isotónica

Figura 46-3 *Volumen y composición aproximados del líquido que recorre diariamente por los intestinos delgado y grueso.* De los 9 L de líquido que se presentan diariamente al intestino delgado, 2 L provienen de la dieta y 7 L de secreciones (salival, gástrica, pancreática y biliar). La capacidad de absorción del colon es de 4 a 5 L al día.

ESTREÑIMIENTO: PRINCIPIOS GENERALES DE FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO. Los pacientes utilizan el término estreñimiento no sólo para una disminución de la frecuencia, sino también para la dificultad en el inicio o la eliminación, para la expulsión de heces duras o en volumen pequeño o en una sensación de evacuación incompleta.

El estreñimiento tiene muchas causas reversibles o secundarias que incluyen falta de fibra dietética, fármacos, alteraciones hormonales, trastornos neurógenos y enfermedades sistémicas. Casi en todos los casos de estreñimiento crónico no se encuentra una causa específica. Hasta 60% de los pacientes con estreñimiento tendrá un tránsito normal en el colon. Estos enfermos tienen síndrome de colon irritable o definen el estreñimiento en términos diferentes a la frecuencia de defecaciones. En el resto de los pacientes suele intentarse clasificar la fisiopatología subyacente como un trastorno de retraso del tránsito en el colon, por un defecto profundo de la motilidad del mismo o, con menor frecuencia, una alteración aislada de la defecación o la evacuación (trastorno de la salida) debida a disfunción del aparato neuromuscular de la región rectoanal.

La motilidad del colon se encarga de mezclar el contenido luminal a fin de promover la absorción de agua y desplazarlo del segmento proximal al distal mediante contracciones propulsoras. El mezclado en el colon se realiza de manera similar a la del intestino delgado: por contracciones estacionarias (no propulsoras) de corta o larga duración. En cualquier persona determinada, a menudo no es evidente cuál es el factor predominante. Por consiguiente, el tratamiento farmacológico del estreñimiento todavía es empírico y en la mayoría de los casos se basa en principios inespecíficos.

El estreñimiento puede corregirse siguiendo una dieta abundante en fibra (20 a 35 g diarios), un consumo adecuado de líquidos, hábitos y entrenamiento de la defecación apropiados y evitando fármacos que estriñen. El estreñimiento relacionado con medicamentos puede corregirse con fármacos alternativos cuando es posible o ajustando las dosis. Cuando no son adecuadas las medidas no farmacológicas aisladas, pueden complementarse con sustancias que forman volumen o laxantes osmóticos.

Cuando se utilizan laxantes estimulantes, deben administrarse a la dosis eficaz menor y por el tiempo más corto, a fin de evitar abuso. Además de perpetuar la dependencia a los fármacos, el uso habitual del laxante puede causar pérdida excesiva de agua y electrólitos; es posible que haya hiperaldosteronismo secundario si la deficiencia de volumen es prominente. Se han publicado casos de esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas con hipoalbuminemia y osteomalacia por la eliminación fecal excesiva de calcio. Frecuentemente los laxantes se utilizan antes de procedimientos quirúrgicos, radiográficos y endoscópicos cuando es conveniente un colon vacío. Con frecuencia se emplean en forma intercambiable los términos laxantes, catárticos, purgantes, laxantes suaves y evacuantes. Sin embargo, hay una diferencia entre laxar (evacuar del recto material fecal formado) y catarsis (evacuación de material fecal no formado, por lo general acuoso, de la totalidad del colon). Casi todos los medicamentos de uso común se utilizan como laxantes, pero algunos son catárticos que actúan como laxantes a dosis bajas.

Los laxantes alivian el estreñimiento y favorecen la evacuación del intestino mediante los siguientes efectos:

- Incrementando la retención de líquido intraluminal por mecanismos hidrófilos u osmóticos.
- Disminuyendo la absorción neta de líquidos por efectos en el transporte de líquidos y electrólitos en el intestino delgado y en el colon.
- Alterando la motilidad por inhibición de las contracciones segmentadoras (no propulsoras) o estimulación de las propulsoras.

Los laxantes pueden clasificarse con base en sus efectos (cuadro 46-1), o por el patrón de los efectos ejercidos con la dosis clínica usual (cuadro 46-2), con cierta superposición entre las clasificaciones.

Una variedad de laxantes, tanto agentes osmóticos como estimulantes, aumenta la actividad de la sintasa de NO y la biosíntesis del factor activador de plaquetas en el intestino. Este factor es un fosfolípido mediador proinflamatorio que estimula la secreción en el colon y la motilidad gastrointestinal (GI). El NO también puede estimular la secreción intestinal e inhibir las contracciones segmentadoras en el colon, promoviendo en consecuencia un efecto laxante. Los fármacos que reducen la expresión o la actividad de la sintasa de NO pueden prevenir los efectos laxantes del aceite de ricino, la cáscara y el bisacodil (pero no del sen), así como del sulfato de magnesio.

FIBRA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

El volumen, la consistencia y la hidratación de las heces dependen del contenido de fibra de la dieta. Se define como fibra la porción del alimento que resiste la digestión enzimática y llega al colon sin grandes modificaciones. Las bacterias del colon fermentan la fibra en grados variables, según su naturaleza química e hidrosolubilidad. La fermentación de la fibra tiene dos efectos importantes: 1) produce ácidos grasos de cadena corta que son tróficos para el epitelio del colon; 2) aumenta la masa bacteriana. Aunque la fermentación de la fibra suele disminuir el agua de las heces, los ácidos grasos de cadena corta producidos pueden tener un efecto procinético y el incremento de la masa bacteriana suele contribuir al aumento del volumen fecal. Sin embargo, la fibra que no se fermenta puede atraer agua y aumentar el volumen de las heces. En consecuencia, el efecto neto en la defecación varía con las diferentes composiciones de la fibra dietética (cuadro 46-3). *En general, las fibras insolubles poco fermentables, como la lignina, son más eficaces para incrementar el volumen y el tránsito fecales*.

El *salvado*, el residuo que queda cuando se elabora la harina de cereales, contiene > 40% de fibra dietética. El salvado de trigo, con su contenido alto de lignina, es muy eficaz para incrementar el peso de las heces. Las frutas y las verduras contienen más pectinas y hemicelulosas, que se fermentan con mayor facilidad y tienen menos efecto en el tránsito fecal. La *cáscara* de *Psyllium*, derivada del plantago, es un componente de muchos productos comerciales para el estreñimiento. La cáscara de *Psyllium* contiene un mucílago hidrófilo que se fermenta de manera importante en el colon y origina un incremento de masa bacteriana. La dosis usual es de 2.5 a 4 g (una a tres cucharaditas en 250 ml de jugo de frutas), aumentándola hasta obtener el objetivo deseado. Asimismo, se dispone de varias celulosas semisintéticas; por ejemplo, metilcelulosa y la resina hidrófila policarbofilo cálcico, un polímero de la resina del ácido acrílico. Estos compuestos se fermentan mal, absorben agua y aumentan el volumen fecal. El extracto de sopa de malta, un extracto de la malta, es otro agente formador de volumen que es administrado por vía oral. El efecto colateral más frecuente de los productos con fibra soluble es la distensión (tal vez por fermentación colónica), pero casi siempre disminuye con el tiempo.

Cuadro 46-1

Clasificación de laxantes.

1. **Fármacos activos luminalmente:**
   Coloides hidrófilos: fármacos que forman volumen (salvado, psyllium, etc.).
   Fármacos osmóticos (sales inorgánicas o azúcares no absorbibles).
   Fármacos humedecedores de las heces (agentes tensoactivos) y emolientes (docusato, aceite mineral).
2. **Estimulantes o irritantes inespecíficos (con efectos en la secreción de líquido y la motilidad):**
   Difenilmetanos (bisacodil).
   Antraquinonas (sen y cáscara).
   Aceite de ricino.
3. **Fármacos procinéticos (actúan principalmente en la motilidad):**
   Agonistas de receptores-$5HT_4$.
   Antagonistas del receptor para dopamina.
   Motilidas (eritromicina).

Cuadro 46-2

Clasificación y comparación de laxantes representativos.

EFECTO LAXANTE Y LATENCIA CON LAS DOSIS CLÍNICAS USUALES		
REBLANDECEDORES DE LAS HECES 1-3 DÍAS	HECES BLANDAS O SEMILÍQUIDAS, 6-8 H	EVACUACIÓN ACUOSA, 1-3 H
Laxantes que forman volumen	***Laxantes estimulantes***	***Laxantes osmóticos***[a]
Salvado	Derivados del difenilmetano	Fosfatos de sodio
Preparados de psyllium	Bisacodil	Sulfato de magnesio
Metilcelulosa		Leche de magnesia
Policarbofilo cálcico		Citrato de magnesio
Laxantes tensoactivos/osmóticos	***Derivados de la antraquinona***	***Aceite de ricino***
Docusatos	Sen	
Poloxámeros	Cáscara sagrada	
Lactulosa		

[a] *Se utilizan dosis altas para efecto catártico rápido y dosis más bajas para efecto laxante.*

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD OSMÓTICA

SOLUCIONES CON POLIETILENGLICOL Y ELECTRÓLITOS. Los polietilenglicoles de cadena larga (PEG, peso molecular ~ 3 350 Da) se absorben poco y retienen agua por su elevada osmolaridad. Cuando se usan en gran volumen, las soluciones acuosas de PEG con electrólitos producen catarsis efectiva y han sustituido a los fosfatos de sodio orales como las preparaciones más usuales para limpieza colónica antes de procedimientos radiográficos, quirúrgicos y endoscópicos.

Por lo general se toman 240 ml de esta solución cada 10 min hasta que se consumen 4 L o que el líquido expulsado sea claro. Para evitar la transferencia neta de iones a través de la pared intestinal, estas preparaciones contienen una mezcla isotónica de sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio. La actividad osmótica de las moléculas de PEG retiene el agua agregada y la concentración de electrólitos asegura que haya poco o ningún desplazamiento iónico neto. Ya se dispone de una forma en polvo de polietilenglicol 3350, para el tratamiento de corto plazo (≤ 2 semanas) de estreñimiento ocasional. La dosis usual es de 17 g del polvo al día en 240 ml de agua.

LAXANTES SALINOS. Los laxantes que contienen cationes magnesio o aniones fosfato suelen denominarse laxantes salinos: sulfato, hidróxido y citrato de magnesio y fosfato de sodio. Se piensa que su acción catártica resulta de la retención de agua mediada en forma osmótica que a continuación estimula la peristalsis. Es factible que contribuyan otros mecanismos, incluidos la producción de mediadores inflamatorios.

Los laxantes que contienen magnesio pueden estimular la liberación de colecistocinina, que origina una acumulación intraluminal de líquidos y electrólitos y aumenta la motilidad intestinal. Por cada meq adicional de Mg^{2+} en la luz intestinal, aumenta el peso fecal alrededor de 7 g. La dosis usual de sales de magnesio contiene 40 a 120 meq de Mg^{2+} y produce de 300 a 600 ml de heces en el transcurso de seis horas.

Cuadro 46-3

Propiedades de diferentes fibras dietéticas.

TIPO DE FIBRA	HIDROSOLUBILIDAD	% FERMENTADO
No polisacáridos		
Lignina	Mala	0
Celulosa	Mala	15
Polisacáridos no celulósicos		
Hemicelulosa	Buena	56 a 87
Mucílagos y gomas	Buena	85 a 95
Pectinas	Buena	90 a 95

En general, las fibras insolubles y poco fermentables como la lignina, son las más efectivas para aumentar el volumen y el tránsito fecales.

Las *sales de fosfato* se absorben mejor que los medicamentos a base de magnesio y en consecuencia necesitan administrarse en dosis mayores para inducir catarsis. Los preparados de fosfato de sodio que se utilizan con mayor frecuencia son: una solución oral y tabletas. La FDA estableció que estos fármacos sólo estarán disponibles por prescripción médica. A fin de reducir la probabilidad de nefropatía aguda por fosfato, los fosfatos orales deben evitarse en pacientes con riesgo (ancianos; pacientes con patología intestinal conocida o disfunción renal y personas que usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE] o bloqueadores del receptor para angiotensina [ARB] y de fármacos antiinflamatorios no esteroideos [NSAID]) y los regímenes de dos dosis deben dividirse por igual, la primera dosis tomada la noche previa al examen y la segunda de 3 a 5 h antes del examen. Es indispensable la ingestión suficiente de líquido (1 a 3 L) para cualquier régimen de fosfato de sodio oral usado como preparación colónica.

Las preparaciones que contienen magnesio y fosfato deben usarse con cautela o evitarse en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiaca o alteraciones electrolíticas preexistentes, así como en pacientes tratados con diuréticos. Los pacientes que tomen > 45 ml de fosfato de sodio oral para preparación intestinal pueden presentar alteraciones electrolíticas que implican el riesgo de desarrollo de deshidratación sintomática, insuficiencia renal, acidosis metabólica, tetania hipocalciémica e incluso la muerte en poblaciones vulnerables.

AZÚCARES Y ALCOHOLES NO DIGERIBLES. La lactulosa (Cephulac, Chronulac, otros) es un disacárido sintético de galactosa y fructosa que resiste la actividad intestinal de disacaridasas. Este fármaco y otros azúcares no absorbibles, como sorbitol y manitol, se metabolizan en el colon hasta ácidos grasos de cadena corta, que estimulan la motilidad propulsora del colon por extracción osmótica de agua hacia la luz intestinal. El sorbitol y la lactulosa tienen la misma eficacia en el tratamiento del estreñimiento por opioides y vincristina, así como el de la edad avanzada y el crónico idiopático. Se presentan en soluciones al 70%, que se administran en dosis de 15 a 30 ml por la noche, y se incrementan según se requiera hasta 60 ml/día en dosis divididas. Es posible que no se observen los efectos hasta 24 a 48 h después de iniciar la administración, son comunes la molestia o la distensión abdominal y la flatulencia, que suelen disminuir al continuar la administración.

La lactulosa también se utiliza para el tratamiento de la encefalopatía hepática. En pacientes con hepatopatía grave está deteriorada la capacidad para destoxificar el amoniaco producido por el metabolismo bacteriano de la urea fecal. La disminución del pH luminal que acompaña a la hidrólisis de ácidos grasos de cadena corta en el colon origina un "atrapamiento" del amoniaco al convertirlo en el ion amonio polar. Este tratamiento, combinado con un incremento del tránsito del colon, disminuye significativamente las concentraciones circulantes de amoniaco. El objetivo terapéutico en esta condición, es proporcionar suficiente lactulosa (20 a 30 g, tres a cuatro veces al día) para producir dos a tres defecaciones blandas por día, con un pH de 5 a 5.5.

HUMECTANTES DE LAS HECES Y EMOLIENTES

Las *sales de docusato* son agentes tensoactivos aniónicos que disminuyen la tensión superficial de las heces y permiten mezclar sustancias acuosas y adiposas, reblandecer las heces y defecar con mayor facilidad. Estos agentes también estimulan la secreción intestinal de líquido y electrólitos (quizá por aumento del cAMP en la mucosa) y alteran la permeabilidad de la mucosa intestinal. El docusato sódico (sulfosuccinato sódico de dioctilo) y el docusato cálcico (sulfosuccinato cálcico de dioctilo) están disponibles en varias formas posológicas. Estos medicamentos tienen una eficacia marginal en la mayor parte de los casos de estreñimiento.

El *aceite mineral* es una mezcla de hidrocarburos alifáticos obtenidos del petróleo. El aceite no es digerible y sólo se absorbe muy poco. Cuando el aceite mineral se toma por vía oral por dos o tres días, penetra y reblandece la materia fecal, y puede interferir con la reabsorción de agua. Los efectos colaterales del aceite mineral impiden su empleo regular; incluyen interferencia con la absorción de sustancias liposolubles (como las vitaminas), reacciones de cuerpo extraño en la mucosa intestinal y otros tejidos, y fuga de una pasta oleosa por el esfínter anal. También pueden ocurrir complicaciones raras como neumonitis lípida por aspiración, de tal manera que el aceite mineral "pesado" no debe tomarse al acostarse y aceite mineral "ligero" (tópico) nunca debe proporcionarse por vía oral.

LAXANTES ESTIMULANTES (IRRITANTES)

Los laxantes estimulantes tienen efectos directos en los enterocitos, las neuronas entéricas y el músculo liso GI y es probable que induzcan una inflamación limitada de grado bajo en el intestino delgado y el colon, a fin de promover la acumulación de agua y electrólitos y estimular la motilidad intestinal. En este grupo se incluyen: *derivados del difenilmetano, antraquinonas y ácido ricinoleico*.

DERIVADOS DEL DIFENILMETANO. El *bisacodilo*, se comercializa como tabletas con cubierta entérica y regulares, también como supositorios para aplicación rectal. La dosis oral diaria usual de bisacodilo es 10 a 15 mg para adultos y 5 a 10 mg para niños de seis a 12 años de edad. Debe hidrolizarse por esterasas endógenas en el intestino a fin de activarse y en consecuencia no suelen observarse los efectos laxantes de una dosis oral antes de 6 h. Los supositorios actúan en el transcurso de 30 a 60 min. Debido a la posibilidad de desarrollo de un colon no funcional atónico, el bisacodilo no debe utilizarse más de 10 días consecutivos. Este fármaco se excreta sobre todo en las heces, ~ 5% se absorbe y excreta en la orina como glucurónido. La sobredosis puede causar catarsis y deficiencia de líquidos y electrólitos. Los difenilmetanos pueden dañar la mucosa e iniciar una respuesta inflamatoria en el intestino delgado y el colon.

El *picosulfato* de sodio es un derivado del difenilmetano muy accesible fuera de Estados Unidos. Es hidrolizado por efecto de las bacterias colónicas a su forma activa y sólo tiene acción local en el colon. Las dosis efectivas de los derivados de difenilmetano varían mucho, de cuatro a ocho veces, en pacientes individuales. La *fenolftaleína*, alguna vez entre los componentes más usuales de los laxantes, se retiró del mercado estadounidense por su potencial carcinogénico. La *oxfenisatina* se retiró a causa de su hepatotoxicidad.

ANTRAQUINONAS LAXANTES. Estos derivados de las plantas como aloe, cáscara y senna, comparten un núcleo antraceno tricíclico modificado con grupos hidroxilo, metilo o carboxilo para formar monoantronas, como reína y frangula. Para usarlas, las monoantronas (irritantes de la mucosa bucal) son convertidas en formas diméricas más inocuas (diantronas) o en glucósidos. Este proceso se revierte mediante la acción bacteriana en el colon para generar las formas activas.

La senna se obtiene de los folículos de las vainas secas de *Cassia acutifolia* o *Cassia angustifolia*, y contiene los glucósidos diantrona de los senósidos A y B. La *Cascara sagrada* se obtiene de la corteza del árbol de la grosella espinosa y contiene los glucósidos barbaloína y crisaloína. La monoantrona sintética dantrona se retiró del mercado de Estados Unidos por la preocupación sobre su posible efecto carcinogénico. La FDA clasificó los productos de aloe y cáscara sagrada vendidos como laxantes como no seguros ni efectivos, en general, para su venta en mostrador por la falta de información científica sobre su posible potencial carcinogénico. Estos ingredientes aún se venden en mostrador en Estados Unidos, pero desde el punto de vista legal no pueden etiquetarse como laxantes. Este criterio médico es prudente, pero puede provocar el anhelo por tiempos antiguos entre los Joyceanos, que recuerdan que la cáscara sagrada funcionó bien para Leopold Bloom en Dublín, la mañana del 16 de junio de 1904:

> *A la mitad, cediendo a su última resistencia, permitió que sus intestinos se vaciaran plácidamente mientras leía, leyendo aun pacientemente cuando el ligero estreñimiento de ayer completamente desapareció. La esperanza no es demasiado grande para que vuelvan las hemorroides. No, lo justo. Así pues. ¡Ay! Estreñido, una tableta de cáscara sagrada. La vida podría ser así.* (Ulises, *James Joyce, 1922*.)

ACEITE DE RICINO. Una maldición de la infancia desde los tiempos de los antiguos egipcios, el aceite de ricino, proviene de la semilla de la planta de ricino, *Ricinus communis*. La semilla de ricino es la fuente de una proteína en extremo tóxica, el ricino, así como del aceite (en su mayor parte triglicérido del ácido ricinoleico). El triglicérido es hidrolizado en el intestino delgado por acción de las lipasas en glicerol y el fármaco activo, ácido ricinoleico, que actúa en especial en el intestino delgado estimulando la secreción de líquidos y electrólitos y acelerando el tránsito intestinal. Cuando se toma con el estómago vacío, tan poco como 4 ml de aceite de ricino pueden tener un efecto laxante en el transcurso de 1 a 3 h; sin embargo, la dosis usual para un efecto catártico en adultos es de 15 a 60 ml. Debido a su sabor desagradable y sus posibles efectos tóxicos en el epitelio intestinal y las neuronas entéricas, el aceite de ricino pocas veces se recomienda ahora.

FÁRMACOS PROCINÉTICOS Y OTROS PARA EL ESTREÑIMIENTO

En general, el término *procinético* se reserva para compuestos que intensifican el tránsito GI por interacción con receptores específicos participantes en la regulación de la motilidad.

El potente agonista del receptor $5HT_4$ *prucaloprida* puede ser útil en el tratamiento del estreñimiento crónico. El *misoprostol*, un análogo sintético de la prostaglandina, se usa sobre todo como protección contra las úlceras gástricas derivadas del uso de NSAID (capítulos 34 y 45). Las prostaglandinas pueden estimular las contracciones colónicas, sobre todo del colon descendente; esto puede explicar la diarrea que limita la utilidad del misoprostol como protector gástrico y darle utilidad para pacientes con estreñimiento intratable. Se ha encontrado que la *colchicina*, un inhibidor de la formación de microtúbulos usado para la gota (capítulo 34), también es efectiva en el estreñimiento, pero su toxicidad ha limitado la generalización de su empleo. En fecha reciente se mostró que la neurotrofina-3 (NT-3) mejora la frecuencia y consistencia fecales por un mecanismo de acción desconocido.

La *lubiprostona*, es un activador prostanoide de los conductos de Cl^-. Parece que este fármaco se une con los receptores EP_4 vinculados con la activación de la adenilato ciclasa, lo que aumenta la conductancia apical de Cl^-. El fármaco promueve la secreción de un líquido rico en Cl^-, lo que mejora la consistencia fecal y favorece la frecuencia por aumento en el reflejo de la motilidad. Se observó que una dosis de 8 μg dos veces al día es efectiva en el IBS-C, aunque dosis más altas (24 μg c/12 h) se dan para el estreñimiento crónico. Su biodisponibilidad es baja, sólo actúa en la luz intestinal. Los efectos colaterales de la lubiprostona incluyen náusea, cefalea, diarrea, reacciones alérgicas y disnea.

Otra clase de compuesto secretor es la *linaclotida*, un péptido de 14 aminoácidos agonista de la guanilato ciclasa C que estimula la secreción y la motilidad. Este compuesto está aprobado para el tratamiento del IBS con estreñimiento y para el estreñimiento crónico. Los efectos colaterales frecuentes incluyen flatulencia, dolor abdominal y diarrea.

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES

Los analgésicos opioides pueden causar estreñimiento grave. Los laxantes y las estrategias alimentarias a menudo son inefectivos para aliviarlo. Una opción prometedora es la prevención del estreñimiento por opioides con el uso de

antagonistas del receptor opioide μ de acción periférica (MOR, μ *opioid receptor*), que actúan de manera específica en la causa de este trastorno, sin limitar la analgesia producida por sus efectos centrales. La *metilnaltrexona*, un antagonista MOR de acción periférica restringida, está aprobada para el tratamiento del estreñimiento por opioides. En estudios multicéntricos, cuando se administró metilnaltrexona (0.15 a 0.30 mg/kg) de manera repetida en días alternados durante dos semanas, 50% de los pacientes tuvo evacuaciones intestinales, en comparación con 8 a 15% de los pacientes que recibieron placebo. Otro antagonista MOR (*alvimopán*) (0.5 a 1 mg c/12 h por seis semanas) aumentó las evacuaciones intestinales espontáneas y mejoró otros síntomas del estreñimiento inducido por opioides sin afectar la analgesia.

ÍLEO POSOPERATORIO

El íleo posoperatorio se refiere a la intolerancia a la ingestión oral y la obstrucción intestinal no mecánica que ocurre después de una intervención quirúrgica abdominal o no abdominal. La patogenia es compleja, es una mezcla de la activación de los reflejos inhibidores neurales que incluyen a los MOR entéricos y la activación de los mecanismos inflamatorios locales que reducen la contractilidad del músculo liso. El trastorno se exacerba con los opioides, que son la base de la analgesia posoperatoria. Los fármacos procinéticos casi nunca tienen mucho efecto en este trastorno, pero en fecha reciente se introdujeron dos fármacos que reducen el tiempo de recuperación GI después de la cirugía.

El *alvimopán*, es un antagonista del receptor opioide μ limitado a la periferia, que tiene actividad por vía oral y está aprobado para indicaciones limitadas después de la cirugía (12 mg antes de la cirugía y luego una vez al día por siete días o hasta la salida del hospital, sin exceder 15 dosis en total). La metilnaltrexona (véase antes) tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento del estreñimiento por opioides en pacientes que reciben atención paliativa cuando el tratamiento laxante es insuficiente. El *dexpantenol* es el alcohol del ácido pantoténico (vitamina B_5). El fármaco es un congénere del ácido pantoténico, un precursor de la coenzima A, que sirve como cofactor en la síntesis de acetilcolina mediante la colina acetil transferasa. Se propuso que actúa por intensificación de la síntesis de acetilcolina, el principal transmisor excitador del intestino. El dexpantenol se aplica por inyección justo después de una intervención quirúrgica abdominal mayor para minimizar la presencia de íleo paralítico. Se administra por inyección intramuscular (200 a 500 mg) de inmediato y luego 2 h más tarde y después cada 6 h hasta que la situación se resuelva. Puede causar hipotensión ligera y disnea, así como irritación local.

ENEMAS Y SUPOSITORIOS

Los enemas son utilizados por sí mismos o como coadyuvantes de esquemas de preparación intestinal, a fin de vaciar el colon distal o el recto del material sólido retenido. En la mayoría de las personas la distensión intestinal por cualquier medio originará una evacuación refleja y puede lograrla casi cualquier forma de enema, incluyendo la solución salina normal. Los enemas especializados contienen sustancias adicionales con actividad osmótica o son irritantes; sin embargo, aún no se estudia su seguridad y eficacia. Los enemas repetidos con soluciones hipotónicas pueden causar hiponatremia; pueden causar hipocalcemia si se realizan con soluciones que contienen fosfato de sodio.

La *glicerina* se absorbe cuando se administra por vía oral, pero actúa como agente higroscópico y lubricante si se administra por vía rectal. La retención consiguiente de agua estimula la peristalsis y suele producir una defecación en menos de una hora. La glicerina sólo se utiliza por vía rectal y se administra en dosis única diaria en supositorios rectales de 2 o 3 g, o bien, 5 a 15 ml de una solución al 80% en forma de enema. La glicerina rectal puede causar molestia, ardor o hiperemia local y hemorragia (mínima). Los supositorios *CEO-TWO* contienen bicarbonato de sodio y bitartrato de potasio, y causan distensión rectal para ejercer su efecto laxante. Cuando se administran por vía rectal, el supositorio produce CO_2, lo que inicia la evacuación intestinal en 5 a 30 min.

ANTIDIARREICOS

DIARREA: PRINCIPIOS GENERALES Y ESTRATEGIA TERAPÉUTICA. La identificación y conocimiento de los procesos causales subyacentes en la diarrea facilita el tratamiento efectivo. Desde la perspectiva mecanicista, la diarrea puede ser causada por el aumento en la carga osmótica dentro del intestino (resultado de la retención de agua en la luz intestinal); secreción excesiva de electrólitos y agua en la luz intestinal; exudación de proteínas y líquido de la mucosa, y alteración de la motilidad intestinal que acelera el tránsito (y reduce la absorción de líquidos). En la mayoría de los casos se alteran múltiples procesos al mismo tiempo, lo que causa un aumento neto en el volumen y peso fecal acompañado de aumentos en el contenido fraccional de agua.

Muchos pacientes con inicio súbito de diarrea tienen una enfermedad benigna, que cura de manera espontánea y no requieren tratamiento ni valoración. En casos graves de diarrea, los principales riesgos son deshidratación y desequilibrios electrolíticos. En consecuencia, la *terapéutica de rehidratación oral* es un elemento fundamental en pacientes con enfermedades agudas que causan diarrea importante. En esta terapéutica se aprovecha el hecho de que en casi todos los casos de diarrea aguda se conserva intacto en el intestino delgado el transporte concurrente de agua y electrólitos ligado a nutrientes. La absorción de Na^+ y Cl^- está ligada a la captación de glucosa por los enterocitos, que va seguida del paso de agua en la misma dirección. En consecuencia, una mezcla equilibrada de glucosa y electrólitos

en volúmenes equiparables a las pérdidas puede evitar deshidratación, y suele proporcionarse con muchas fórmulas comerciales premezcladas en las que se utilizan glucosa y electrólitos o soluciones fisiológicas a base de arroz.

La farmacoterapia de la diarrea en adultos debe reservarse para enfermos con síntomas importantes o persistentes. De manera característica, los medicamentos antidiarreicos inespecíficos no abordan la fisiopatología subyacente que causa la diarrea. Muchos de estos fármacos actúan disminuyendo la motilidad intestinal y deben evitarse en enfermedades diarreicas agudas causadas por microorganismos invasores. En estos casos, los medicamentos pueden ocultar el cuadro clínico, retardar la eliminación de los microorganismos y aumentar el riesgo de una invasión sistémica por los organismos infecciosos.

FÁRMACOS QUE FORMAN VOLUMEN E HIDROSCÓPICOS. Los coloides hidrófilos y poco fermentables, o los polímeros como la *carboximetilcelulosa* y el policarbofilo de calcio absorben agua y aumentan el volumen fecal (el policarbofilo de calcio absorbe 60 veces su peso en agua). Por lo general se usan para el estreñimiento, aunque a veces son útiles en la diarrea episódica aguda y en las diarreas crónicas leves de pacientes que sufren IBS. Algunos de estos compuestos también absorben toxinas bacterianas y sales biliares. Las arcillas como el *caolín* (un silicato de aluminio hidratado) y otros silicatos como la atapulgita (disilicato de aluminio y magnesio) atrapan agua con avidez y también pueden unir enterotoxinas. Sin embargo, este efecto no es selectivo y suele incluir otros fármacos y nutrientes; en consecuencia, es mejor evitar estos medicamentos en el transcurso de 2 a 3 h de administración de otros fármacos. Un remedio popular de venta libre, es una combinación de caolín y pectina (un polisacárido vegetal) y puede proporcionar alivio sintomático útil en diarrea leve.

AGENTES QUE SECUESTRAN ÁCIDOS BILIARES. La colestiramina, el colestipol y el colesevalam se unen con efectividad a los ácidos biliares y a algunas toxinas bacterianas. La colestiramina es útil en el tratamiento de la diarrea inducida por sales biliares, como en pacientes con resección del íleon distal. En estos pacientes llegan al colon concentraciones excesivas de sales biliares que estimulan la secreción de agua y electrólitos. Los pacientes con resección ileal extensa (por lo general > 100 cm) tienen finalmente una pérdida neta de sales biliares que puede causar esteatorrea por la formación micelar inadecuada necesaria para la absorción de grasas. En estos enfermos, la administración de colestiramina agrava la diarrea. En pacientes que padecen diarrea inducida por sales biliares, puede administrarse una dosis de colestiramina en dosis de 4 g de la resina seca (cuatro veces al día). Si se tiene éxito, puede disminuirse la dosis a fin de obtener la frecuencia deseada de las defecaciones.

BISMUTO. Los compuestos de bismuto se usan para tratar diversas enfermedades GI, aunque su mecanismo de acción es poco conocido. Pepto-Bismol es una preparación popular disponible en mostrador que consiste en bismuto trivalente y salicilato suspendidos en una mezcla de arcilla de silicato de magnesio y aluminio. Al pH bajo del estómago reacciona el subsalicilato de bismuto con el ácido clorhídrico para formar oxicloruro de bismuto y ácido salicílico. Si bien, 99% del bismuto pasa a las heces sin alterarse ni absorberse, el salicilato se absorbe en el estómago y el intestino delgado. Por tanto, el producto lleva la misma advertencia que otros salicilatos respecto al síndrome de Reye.

Se piensa que el salicilato tiene efectos antisecretorios, antiinflamatorios y antimicrobianos. El bismuto también alivia las náuseas y los cólicos abdominales. La arcilla del Pepto-Bismol y las formulaciones genéricas también pueden tener algunos beneficios adicionales en la diarrea, pero esto aún no está claro. El subsalicilato de bismuto se usa para la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero, pero también es efectiva en otras formas de diarrea episódica y gastroenteritis aguda. En la actualidad, el uso antibacteriano más común de este medicamento es en el tratamiento de *Helicobacter pylori* (capítulo 45). La dosis recomendada de subsalicilato de bismuto (30 ml de un líquido de potencia regular o dos tabletas) contiene aproximadamente cantidades casi iguales de bismuto y salicilato (262 mg de cada uno). Para controlar indigestión, náuseas o diarrea, se repite la dosis cada 30 a 60 min, según se requiera, hasta ocho veces al día. Las heces oscuras (que en ocasiones se confunden con melena) y la tinción negra de la lengua relacionada con los compuestos de bismuto se deben al sulfuro de bismuto que se forma en una reacción entre el medicamento y sulfuros bacterianos en el tubo digestivo.

PROBIÓTICOS. El tubo digestivo contiene una extensa microflora comensal necesaria para la salud. Las alteraciones en el balance o composición de la microflora son causa de la diarrea por uso de antibióticos y quizá de otros trastornos. Las preparaciones probióticas que contienen diversas cepas bacterianas producen cierto beneficio en las enfermedades diarreicas agudas, la diarrea causada por antibióticos y la diarrea infecciosa, pero casi todos los estudios han sido en pequeña escala, por lo que las conclusiones son limitadas.

COMPUESTOS QUE REDUCEN LA MOTILIDAD Y LA SECRECIÓN

OPIOIDES. Los opioides todavía se usan mucho en el tratamiento de la diarrea. Actúan por varios mecanismos distintos, mediados sobre todo por los receptores opioides μ o δ en nervios entéricos, células epiteliales y músculo (capítulo 18). Estos mecanismos incluyen efectos en la motilidad (receptores μ), la secreción (receptores δ) o la absorción (receptores μ y δ) intestinales. Los antidiarreicos de uso común como difenoxilato, difenoxina y loperamida actúan a través de receptores opioides μ periféricos y son preferibles a los opioides que penetran en el SNC.

Loperamida. La loperamida es un compuesto que tiene actividad MOR, es antidiarreico con actividad por vía oral. El fármaco es 40 a 50 veces más potente que la morfina como antidiarreico y no penetra bien en el SNC. Aumenta los tiempos de tránsito en el intestino delgado y de la boca al ciego. La loperamida también incrementa el tono del esfínter anal. Además, la loperamida tiene actividad antisecretora contra la toxina del cólera y algunas formas de la toxina de *Escherichia coli*, quizá por acción en los receptores vinculados con G_i para contrarrestar la estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa por las toxinas.

La loperamida está disponible en mostrador en cápsulas, solución y tabletas masticables. Actúa con rapidez después de una dosis oral, con valores máximos en plasma en el transcurso de 3 a 5 h. Tiene una $t_{1/2}$ de casi 11 h y su metabolismo hepático es extenso. La dosis usual en adultos es de 4 mg al inicio seguidos de 2 mg después de cada defecación subsecuente, hasta 16 mg/día. Si no hay alguna mejoría clínica de la diarrea aguda en el transcurso de 48 h, debe suspenderse la loperamida. La dosis máxima diaria recomendada para niños es de 3 mg en los de dos a cinco años, 4 mg en los de seis a ocho años y 6 mg en los de ocho a 12 años. No se recomienda utilizar loperamida en niños < 2 años de edad. Este fármaco es efectivo contra la diarrea del viajero, usado solo o combinado con antimicrobianos (trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona). La loperamida se usa como tratamiento adjunto en la mayoría de las formas de enfermedad diarreica, con pocos efectos secundarios. Carece de potencial significativo de abuso y es más efectiva en el tratamiento de la diarrea que el difenoxilato. Sin embargo, la sobredosis puede causar depresión del SNC (sobre todo en niños) e íleo paralítico. En pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria activa que afecta al colon (capítulo 47), la loperamida debe usarse con mucha cautela, si acaso, a fin de evitar el desarrollo de megacolon tóxico.

Difenoxilato y difenoxina. El difenoxilato y su metabolito activo, la difenoxina (ácido difenoxílico), se relacionan desde el punto de vista estructural con la meperidina. Como medicamentos antidiarreicos, el difenoxilato y la difenoxina son un poco más potentes que la morfina. Ambos se absorben muy bien por administración oral, con concentraciones máximas en el transcurso de 1 a 2 h. El difenoxilato se desesterifica con rapidez en difenoxina, que se elimina con una semivida de casi 12 h. Ambos fármacos pueden tener efectos en el SNC cuando se utilizan en dosis más altas (40 a 60 mg/día) y en consecuencia tienen la posibilidad de abuso, adicción, o ambos. Se encuentran en preparados que contienen dosis pequeñas de atropina (que se consideran subterapéuticas), a fin de evitar el abuso y sobredosis deliberados: 25 μg de sulfato de atropina por tableta con 2.5 mg de clorhidrato de difenoxilato o 1 mg de clorhidrato de difenoxina. La dosis usual es de dos tabletas al inicio y a continuación una tableta cada 3 a 4 h, sin exceder de ocho tabletas al día. Con el uso excesivo o sobredosis pueden presentarse estreñimiento y (en padecimientos inflamatorios del colon) megacolon tóxico. En dosis altas, estos medicamentos pueden causar efectos en el SNC y, por la atropina, efectos anticolinérgicos (resequedad de la boca, visión borrosa) (capítulo 9).

OTROS OPIOIDES. Los opioides usados para la diarrea incluyen codeína (en dosis de 30 mg tres o cuatro veces al día) y compuestos que contienen opio. El *paregórico* (tintura de opio alcanforada) contiene el equivalente a 2 mg de morfina por cada 5 ml (0.4 mg/ml); la *tintura desodorizada de opio*, que es 25 veces más potente, contiene el equivalente a 50 mg de morfina por 5 ml (10 mg/ml). En ocasiones, las dos tinturas se confunden en la prescripción y la entrega, lo que causa sobredosis peligrosas. La dosis antidiarreica de tintura de opio para adultos es 0.6 ml (equivalente a 6 mg de morfina) cuatro veces al día; la dosis adulta de paregórico es 5 a 10 ml (equivalente a 2 a 4 mg de morfina) de una a cuatro veces al día. El paregórico se usa en niños en dosis de 0.25 a 0.5 ml/kg (equivalente a 0.1 a 0.2 mg de morfina/kg) de una a cuatro veces al día.

Las encefalinas son opioides endógenos, neurotransmisores entéricos importantes; pueden inhibir la secreción intestinal sin afectar la movilidad. El *racecadotrilo* (acetorfano), un inhibidor dipeptídico de la encefalinasa, potencia los efectos de las encefalinas endógenas en el receptor opioide δ para producir un efecto antidiarreico.

AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO α_2. Los agonistas del receptor adrenérgico α_2, como la clonidina, pueden interactuar con receptores específicos de las neuronas entéricas y los enterocitos, lo que estimula la absorción e inhibe la secreción de líquido y electrólitos, e incrementa el tiempo de tránsito intestinal. Estos fármacos pueden tener una función especial en diabéticos con diarrea crónica.

La clonidina oral (se inicia con 0.1 mg c/12 h) se ha usado en estos pacientes; el uso de una preparación tópica puede producir concentraciones plasmáticas más estables del fármaco. La clonidina también puede ser útil en pacientes con diarrea causada por abstinencia de opioides. Los efectos colaterales, como hipotensión, depresión y fatiga percibida, pueden limitar la dosis en pacientes susceptibles.

OCTREÓTIDO Y SOMATOSTATINA. El octreótido (capítulo 43) es un octapéptido análogo de la somatostatina (SST) eficaz para inhibir la diarrea secretoria grave originada por tumores del páncreas y del tubo digestivo que secretan hormonas.

El octreótido inhibe la secreción de 5HT y varios péptidos GI. Su mayor utilidad puede ser en el síndrome de vaciamiento rápido que se observa en algunos pacientes después de cirugía gástrica y piloroplastia, en los que el octreótido inhibe la liberación de hormonas (desencadenada por el paso rápido de alimento al intestino delgado), que es la causa de los efectos locales y sistémicos peligrosos. La semivida del octreótido es de 1 a 2 h y se administra por vía

subcutánea o intravenosa como bolo. En el tratamiento inicial estándar con octreótido se administran de 50 a 100 μg, por vía subcutánea dos o tres veces al día, ajustándolo hasta una dosis máxima de 500 μg tres veces al día basándose en las respuestas clínica y bioquímica. Se dispone de un preparado de acetato de octreótido de acción prolongada incluido en microesferas biodegradables para uso en el tratamiento de diarreas relacionadas con tumores carcinoides y neoplasias que secretan VIP y asimismo en la terapéutica de la acromegalia (capítulo 38). Esta preparación se inyecta por vía intramuscular una vez al mes en dosis de 20 o 30 mg. Los efectos colaterales del octreótido dependen de la duración del tratamiento: en el corto plazo, náusea transitoria, distensión o dolor en los sitios de inyección; en el largo plazo, formación de cálculos biliares, hipoglucemia o hiperglucemia. En Europa cuentan con un análogo de la somatostatina de acción prolongada, el lanreótido; otro análogo, el vapreótido, está en desarrollo. La somatostatina, también está disponible en Europa.

Hemorragia variceal. La somatostatina y el octreótido son eficaces en reducir el flujo sanguíneo hepático, la presión venosa en cuña del hígado y el flujo sanguíneo de la vena ácigos. Estos medicamentos contraen las arteriolas esplácnicas por acción directa en el músculo liso vascular e inhibición de la liberación de péptidos que contribuyen al síndrome circulatorio hiperdinámico de la hipertensión portal. El octreótido puede actuar a través del sistema nervioso autónomo. Debido a su semivida corta (1 a 2 min), la SST puede administrarse sólo por infusión intravenosa (un bolo de 250 μg seguido de 250 μg cada hora por cinco días). Las dosis más altas (hasta 500 μg/h) son más eficaces y pueden usarse para pacientes en los que persiste la hemorragia con la dosis menor. Para pacientes con hemorragia por várices, el tratamiento con octreótido casi siempre se inicia mientras el paciente espera la endoscopia.

Dismotilidad intestinal. El octreótido tiene efectos complejos y en apariencia contradictorios en la motilidad GI, que incluyen inhibición de la actividad motora del antro y del tono colónico. Sin embargo, el octreótido también puede inducir con rapidez actividad de la fase III del complejo motor migratorio en el intestino delgado, para producir contracciones más largas y rápidas que las espontáneas. Está demostrado que su empleo produce mejoría en algunos pacientes con esclerodermia y disfunción del intestino delgado.

Pancreatitis. Tanto la somatostatina como el octreótido inhiben la secreción pancreática y se han usado en la profilaxis y tratamiento de la pancreatitis aguda. La justificación para su uso es permitir el reposo del páncreas para no agravar la inflamación con la producción continua de enzimas proteolíticas, reducir las presiones intraductales y aminorar el dolor. Es probable que el octreótido sea menos efectivo que la SST para este fin, porque puede aumentar la presión en el esfínter de Oddi y quizá también tenga un efecto nocivo en el flujo sanguíneo pancreático.

OTROS FÁRMACOS

La *berberina* es un alcaloide vegetal con acciones farmacológicas complejas que incluyen efectos antimicrobianos, estimulación del flujo biliar, inhibición de taquiarritmias ventriculares y posible actividad antineoplásica. Se usa más a menudo en la diarrea bacteriana y el cólera, pero al parecer también es efectivo contra los parásitos intestinales. Los efectos antidiarreicos pueden relacionarse en parte con su actividad antimicrobiana, así como con su capacidad para inhibir la contracción del músculo liso y retrasar el tránsito intestinal por antagonismo de los efectos de la acetilcolina (por mecanismos competitivos y no competitivos), y por bloqueo de la entrada de Ca^{2+} en las células. Además, inhibe la secreción intestinal.

SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

El IBS afecta hasta 15% de la población estadounidense. Los pacientes suelen quejarse de varios síntomas, de los cuales el más característico es dolor abdominal recurrente acompañado de una alteración de las defecaciones. Al parecer, el IBS resulta de una combinación variable de trastornos de las funciones motora y sensorial viscerales, acompañados con frecuencia de problemas afectivos importantes. Las alteraciones de la función intestinal pueden ser estreñimiento, diarrea, o ambos, en diferentes momentos. Múltiples pruebas sugieren que en este síndrome hay un incremento específico de la sensibilidad visceral (en oposición a la somática) a estímulos nocivos, y asimismo, a estímulos fisiológicos.

Muchos pacientes pueden tratarse con restricciones dietéticas y complementos de fibra; muchos no responden al tratamiento. El tratamiento de los síntomas intestinales (diarrea o estreñimiento) es predominantemente sintomático e inespecífico con la administración de los fármacos comentados. Se ha sugerido una posible intervención de la serotonina en el IBS basada en su conocida participación en la sensibilización de neuronas nociceptoras en padecimientos inflamatorios. Esto ha dado lugar al desarrollo de moduladores de receptores específicos, como el antagonista de $5HT_3$ *alosetrón* (figura 46-2).

Una clase efectiva de compuestos para el IBS son los antidepresivos tricíclicos (capítulo 15), que pueden tener propiedades neuromoduladoras y analgésicas independientes a su acción antidepresiva. Los antidepresivos tricíclicos tienen una eficacia comprobada en el tratamiento del dolor visceral "funcional" crónico. Las dosis analgésicas eficaces de estos medicamentos (p. ej., 25 a 75 mg/día de nortriptilina) son mucho más bajas que las necesarias para el tratamiento de la depresión. Aunque a estas dosis no suelen ocurrir alteraciones en el ánimo, es posible que haya cierta disminución de la ansiedad y se restablezcan los patrones de sueño. Los inhibidores selectivos de la recaptación

de serotonina tienen menos efectos colaterales y se han promovido especialmente para pacientes con estreñimiento funcional, porque pueden aumentar las evacuaciones intestinales e incluso causar diarrea. Sin embargo, es probable que no sean tan efectivos como los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor visceral.

Los agonistas adrenérgicos α_2, como la clonidina (capítulo 12), también aumentan el orden visceral y reducen el dolor causado por la distensión. El octreótido análogo de la SST tiene efectos inhibidores selectivos en los nervios aferentes periféricos que se proyectan del intestino a la médula espinal en seres humanos sanos, y se demostró que amortiguan la percepción de la distensión rectal en pacientes con IBS.

ALOSETRÓN, ANTAGONISTA DEL RECEPTOR $5HT_3$

El receptor $5HT_3$ participa en la sensibilización de las neuronas medulares sensoriales, de la sensación vagal de náusea y de los reflejos peristálticos. El efecto clínico del antagonismo de receptores $5HT_3$ es una reducción general de la contractilidad GI con disminución del tránsito en el colon, aunado a un incremento de la absorción de líquidos. El alosetrón, un potente antagonista del receptor $5HT_3$, en un principio se retiró del mercado de Estados Unidos por una incidencia inusualmente alta de colitis isquémica (hasta tres por cada 1 000 pacientes), que condujo a la cirugía e incluso a la muerte en un pequeño número de casos. No obstante, la FDA aprobó de nuevo este fármaco para el IBS con predominio de diarrea, en un sistema de distribución limitado. El fabricante requiere un programa de prescripción que incluye certificación del médico, un elaborado programa de enseñanza y un protocolo de consentimiento del paciente antes de proporcionarlo. El alosetrón se absorbe con rapidez en el tubo digestivo; la duración de su acción (alrededor de 10 h) es más prolongada de lo que cabe esperar por su $t_{1/2}$ de 1.5 h. Se metaboliza por las enzimas CYP hepáticas. El fármaco debe iniciarse en dosis de 1 mg/día por las primeras cuatro semanas y aumentarse hasta un máximo de 1 mg dos veces al día. Otros antagonistas de los receptores $5HT_3$ disponibles en la actualidad en Estados Unidos están aprobados para náuseas y vómitos (véase después en el presente capítulo y en el capítulo 13).

ANTIESPASMÓDICOS Y OTROS FÁRMACOS

Los **medicamentos anticolinérgicos** ("espasmolíticos" o "antiespasmódicos") se utilizan con frecuencia en pacientes con IBS. Los fármacos más comunes de esta clase disponibles en Estados Unidos son antagonistas inespecíficos de los receptores muscarínicos (capítulo 9) e incluyen las aminas terciarias *diciclomina* e *hiosciamina* y los compuestos cuaternarios de amonio *glicopirrolato* y *metescopolamina*. La ventaja de los dos últimos medicamentos es que tienen una propensión limitada a cruzar la barrera hematoencefálica y, por tanto, un riesgo más bajo de efectos secundarios neurológicos como aturdimiento, somnolencia y nerviosismo. Así, estos fármacos se administran según se requiera o antes de las comidas, a fin de prevenir el dolor y la emergencia fecal que se presentan en algunos pacientes con síndrome de colon irritable.

La diciclomina se administra en una dosis inicial de 20 mg por vía oral cada 6 h y se aumenta a 40 mg cada 6 h, a menos que los efectos colaterales limiten su empleo. La hiosciamina está disponible como cápsulas orales de liberación inmediata, tabletas, elíxir, gotas y un spray no aerosólico (todos administrados en dosis de 0.125 a 0.25 mg c/4 h en caso necesario), y en formas de liberación extendida para uso oral (0.25 a 0.375 mg c/12 h, en caso necesario). El glicopirrolato está disponible en tabletas de liberación inmediata; la dosis es de 1 a 2 mg dos o tres veces al día, sin exceder 8 mg al día. La metaescopolamina se encuentra en tabletas de 2.5 mg y 5 mg; la dosis es de 2.5 mg media hora antes de las comidas y 2.5 a 5 mg a la hora de acostarse.

OTROS FÁRMACOS. El *cimetropio*, un antimuscarínico efectivo en pacientes con IBS, no está disponible en EUA. El bromuro de *otilonio* es una sal de amonio cuaternario con efectos antimuscarínicos, que también parece bloquear los conductos de Ca^{2+} y los receptores NK_2 para neurocinina; no está disponible en Estados Unidos. El clorhidrato de *mebeverina* es un derivado de la hidroxibenzamina y parece tener efecto directo en la célula muscular lisa, bloqueando los conductos de K^+, Na^+ y Ca^{2+}, y se usa fuera de Estados Unidos como antiespasmódico.

FÁRMACOS CONTRA LA NÁUSEA Y ANTIEMÉTICOS

NÁUSEA Y VÓMITO

El vómito y la sensación de náusea que lo acompaña, casi siempre se consideran reflejos protectores, que sirven para librar al estómago y al intestino de sustancias tóxicas y prevenir su ingestión adicional. El vómito es un proceso complejo que parece estar coordinado por un sitio central del vómito en la formación reticular central de la parte media del tallo encefálico, adyacente a la zona que activa al quimiorreceptor (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*) en el área postrema (AP), en la base del cuarto ventrículo, y en el núcleo del tracto solitario (STN, *solitary tract nucleus*). La ausencia de una barrera hematoencefálica permite que la CTZ vigile de manera constante la sangre y el líquido cefalorraquídeo para la presencia de sustancias tóxicas y transmita información al centro del vómito para provocar náuseas y vómitos. El centro del vómito también recibe información del intestino, principalmente a través del nervio vago (por el STN), pero asimismo por aferentes esplácnicas a través de la médula espinal. Otros dos aferentes importantes al centro del vómito provienen de la corteza cerebral (en particular en náuseas o vómitos

anticipatorios) y del aparato vestibular (en la cinetosis). La CTZ tiene concentraciones altas de receptores de serotonina ($5HT_3$), dopamina (D_2) y opioides, en tanto que en el STN abundan receptores para encefalina, histamina y ACh y también contiene receptores $5HT_3$. En las náuseas y los vómitos participan varios de estos neurotransmisores (figura 46-4). Los antieméticos suelen clasificarse según el receptor predominante en el que se propone que actúan (cuadro 46-4). Para el tratamiento y la prevención de las náuseas y el vómito que acompañan a la quimioterapia del cáncer, pueden combinarse varios fármacos antieméticos de diferentes clases farmacológicas (cuadro 46-5).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR $5HT_3$

El fármaco prototipo de esta clase es el ondansentrón (Zofran). Los antagonistas del receptor $5HT_3$ (cuadro 46-6) son los medicamentos más ampliamente utilizados para el vómito inducido por quimioterapia. Otros fármacos de esta clase son granisetrón, dolasetrón, palonosetrón y tropisetrón (no disponible en Estados Unidos).

Los receptores $5HT_3$ están presentes en varios sitios críticos participantes en el vómito, como las fibras aferentes vagales, el STN (que recibe señales de las aferentes vagales) y la AP misma (figura 46-4). La serotonina se libera de las células enterocromafines del intestino delgado como respuesta a los agentes quimioterapéuticos y puede estimularlas aferentes vagales (mediante los receptores $5HT_3$) para iniciar el reflejo del vómito. Las concentraciones más altas de receptores $5HT_3$ en el SNC se encuentran en el STN y la CTZ, y los antagonistas de los receptores $5HT_3$ también pueden suprimir la náusea y el vómito por efecto en estos sitios.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos medicamentos se absorben bien en el tubo digestivo. El ondansetrón se metaboliza de manera extensa en el hígado por las enzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, seguido de conjugación con ácido glucurónico o sulfato. En pacientes con disfunción hepática está reducida la depuración en plasma y es aconsejable cierto ajuste de la dosis. El granisetrón se metaboliza asimismo de manera predominante en el hígado por la familia de enzimas CYP3A. El dolasetrón es convertido con rapidez por la reductasa de carbonilo

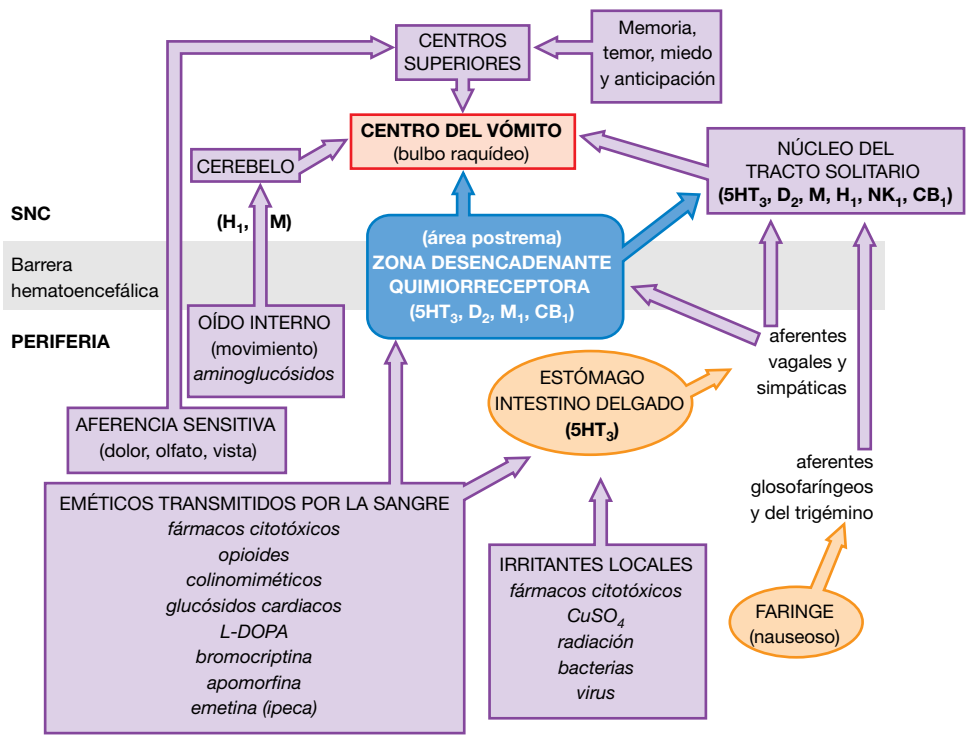


Figura 46-4 *Perspectiva de los farmacólogos de estímulos eméticos*. Múltiples vías de señalización llevan de la periferia al centro del vómito. Los estimulantes de estas vías se indican en itálicas. Estas vías incluyen neurotransmisores específicos y sus receptores (tipo **negro**). Se muestran los receptores de dopamina (D_2), acetilcolina (muscarínico, M), histamina (H_1), canabinoides (CB_1), sustancia P (NK_1) y 5-hidrotriptamina ($5HT_3$). Algunos de estos receptores también pueden mediar la señalización en el centro del vómito.

Cuadro 46-4

Clasificación general de fármacos antieméticos.

CLASE DE ANTIEMÉTICO	EJEMPLOS	TIPO DE VÓMITO EN EL QUE SON MÁS EFICACES
Antagonistas de receptores $5HT_3$[a]	Ondansetrón	Vómito inducido por fármacos citotóxicos.
Antagonistas de receptores de dopamina de acción central	Metoclopramida[b] Prometazina[c]	Vómito inducido por fármacos citotóxicos.
Antagonistas de receptores H_1 de histamina	Ciclizina	Vestibular (cinetosis).
Antagonistas de receptores muscarínicos	Hioscina (escopolamina)	Cinetosis.
Antagonistas de receptores de neurocinina	Aprepitant	Vómito inducido por fármacos citotóxicos (vómitos tardíos).
Agonistas de receptores de canabinoides	Dronabinol, nabilona	Vómito inducido por fármacos citotóxicos.

[a]Los fármacos más eficaces para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia son los antagonistas de receptores $5HT_3$ y la metoclopramida. Además de su uso como medicamentos únicos, suelen combinarse con otros fármacos a fin de mejorar la eficacia y reducir la incidencia de efectos secundarios. Cuadro 46-5.
[b]También tiene cierta actividad periférica en receptores $5HT_3$.
[c]También tiene cierta actividad antihistamínica y anticolinérgica.

del plasma en su metabolito activo, hidrodolasetrón. Una parte de este compuesto sufre una biotransformación subsecuente por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 en el hígado, en tanto que casi una tercera parte se excreta por la orina sin modificarse. El palonosetrón es metabolizado principalmente por la enzima CYP2D6 y se elimina por la orina en las forma metabolizada y sin modificar casi en las mismas proporciones. Los efectos antieméticos de estos fármacos persisten mucho después de su desaparición de la circulación, lo que sugiere su interacción continua a nivel del receptor; estos fármacos pueden administrarse de manera efectiva una sola vez al día.

Cuadro 46-5

Antieméticos en la quimioterapia para cáncer.[a]

Bajo riesgo de vómito
Antes de la quimioterapia
- Dexametasona
- Metoclopramida ± difenhidramina
- Proclorperazina ± lorazepam

Después de la quimioterapia (vómito tardío)
- Ninguno

Riesgo moderado de vómito
Antes de la quimioterapia
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona + aprepitant

Después de la quimioterapia (vómito tardío)
- Aprepitant (días 2 y 3)
- Dexametasona o antagonista de $5HT_3$ (días 2-3 o 4)
- Aprepitant (días 2 a 3, si se usó antes de la quimioterapia) ± dexametasona (días 2 a 4) ± lorazepam (días 2 a 4)

Alto riesgo de vómito:
Antes de la quimioterapia
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona + aprepitant ± lorazepam

Después de la quimioterapia (vómito tardío)
- Dexametasona + aprepitant
- Dexametasona (días 2 a 4) + aprepitant (días 2 y 3) ± lorazepam (días 2 a 4)

[a]Las recomendaciones y dosis específicas se adaptan al paciente y al régimen quimioterapéutico. Para obtener información actualizada, visítese el sitio en línea del National Cancer Institute (véanse Temas de Cáncer: Náusea y vómito).
Algunos pacientes se benefician con los canabinoides (dronabinol, nabilona) ± una fenotiazina o dexametasona. El polvo de jengibre (Zingiber officinale) está en evaluación como antiemético.

Cuadro 46-6

Antagonistas de $5HT_3$ en náuseas y vómito inducidos por quimioterapia.

FÁRMACO	NATURALEZA QUÍMICA	INTERACCIONES CON RECEPTORES	SEMIVIDA	DOSIS (IV)
Ondansetrón	Derivado del carbazol	Antagonista de $5HT_3$ y antagonista débil de $5HT_4$	3.9 h	0.15 mg/kg
Granisetrón	Indazol	Antagonista de $5HT_3$	9 a 11.6 h	10 μg/kg
Dolasetrón	Molécula del indol	Antagonista de $5HT_3$	7 a 9 h	1.8 mg/kg
Palonosetrón	Isoquinolina	Antagonista de $5HT_3$; la afinidad más alta por receptores $5HT_3$ en esta clase	40 h	0.25 mg

IV, Intravenosa.

Usos terapéuticos. Estos compuestos son los más efectivos en el tratamiento de la náusea causada por quimioterapia y en el tratamiento de la náusea secundaria a la radiación abdominal superior. También son efectivos contra la hiperemesis gravídica y en menor medida, para la náusea posoperatoria, pero no contra la cinetosis. A diferencia de otros compuestos de esta clase, el palonosetrón puede ser útil en el vómito tardío, lo que quizá refleje su $t_{1/2}$ prolongado. Estos fármacos se presentan en tabletas, solución oral y preparados inyectables intravenosos. En pacientes que reciben quimioterapia para cáncer, estos medicamentos pueden administrarse en dosis intravenosa única (cuadro 46-6) en el transcurso de 15 min, comenzando 30 min antes de la quimioterapia, o divididos en dos o tres dosis, proporcionando por lo general la primera de ellas 30 min antes y las subsecuentes a diversos intervalos después de la quimioterapia. Los medicamentos también pueden utilizarse por vía intramuscular (solamente ondansetrón) u oral. El granisetrón está disponible como formulación transdérmica que se aplica 24 a 48 h antes de la quimioterapia y se usa hasta por siete días.

Efectos secundarios. En general, estos fármacos suelen tolerarse muy bien, y los efectos secundarios más comunes son estreñimiento o diarrea, cefaleas y aturdimiento.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE DOPAMINA

Las *fenotiazinas*, como proclorperazina, tietilperazina (descontinuada en Estados Unidos) y clorpromazina (capítulo 16) son de los medicamentos antinauseosos y antieméticos de uso más común. Su principal mecanismo de acción es el antagonismo de receptores D_2 en la CTZ. Estos medicamentos no tienen una eficacia tan uniforme en el vómito inducido por quimioterapia, pero poseen actividades antihistamínicas y anticolinérgicas, que tienen valor en otras formas de náuseas, como la cinetosis.

ANTIHISTAMÍNICOS

Los antagonistas del H_1 de histamina se utilizan para cinetosis y vómito posoperatorio. Actúan en aferentes vestibulares y en el tallo encefálico. Los ejemplos de esta clase de medicamentos incluyen *ciclizina*, *hidroxizina*, *prometazina* y *difenhidramina*. La ciclizina tiene efectos anticolinérgicos adicionales que suelen ser útiles en pacientes con cáncer abdominal. Para discusión detallada de tales medicamentos, véase capítulo 32.

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

El antagonista del receptor muscarínico usado más a menudo es la *escopolamina* (hioscina), que puede inyectarse como bromhidrato, pero casi siempre se administra como base libre en forma de parche transdérmico. Su principal utilidad es en la prevención y el tratamiento de la cinetosis, con cierta actividad en la náusea y el vómito posoperatorios. Sin embargo, en general, los anticolinérgicos no tienen aplicación en la náusea causada por quimioterapia.

ANTAGONISTAS DE LA SUSTANCIA P

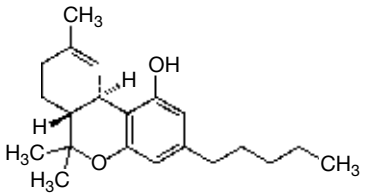
La náusea y el vómito relacionados con el cisplatino (capítulo 61) tienen dos componentes: una fase aguda, que siempre se experimenta (en las 24 h siguientes a la quimioterapia) y una fase tardía, que afecta sólo a algunos pacientes (los días 2 a 5). Los antagonistas del receptor $5HT_3$ no son muy efectivos contra el vómito tardío. Los antagonistas de los receptores NK_1 para la sustancia P, como *aprepitant* (y su formulación parenteral, fosaprepitant), tienen efectos antieméticos en la náusea tardía y mejoran la eficacia de los regímenes antieméticos estándar en pacientes que reciben múltiples ciclos de quimioterapia.

Después de la absorción, un alto porcentaje del aprepitant se une a las proteínas plasmáticas (> 95%); se metaboliza sobre todo mediante la enzima CYP3A4 hepática y se excreta en las heces; su $t_{1/2}$ es de 9 a 13 h. Aprepitant tiene la capacidad de interactuar con otros sustratos de la enzima CYP3A4, lo que amerita ajustes de los otros fármacos,

como dexametasona, metilprednisolona (cuya dosis a veces debe reducirse 50%) y warfarina. El aprepitant está contraindicado en pacientes que toman cisaprida o pimozida, en los que se ha reportado prolongación del intervalo QT que pone en peligro la vida. El aprepitant se suministra en cápsulas de 40, 80 y 125 mg, y se administra por tres días junto con la quimioterapia con intenso efecto emetogénico, junto con un antagonista $5HT_3$ y un corticoesteroide. La dosis recomendada para el adulto es de 125 mg administrados 1 h antes de la quimioterapia el día 1, seguida de 80 mg una vez al día la mañana de los días 2 y 3 del régimen terapéutico.

CANABINOIDES

El **dronabinol** (Δ-9-tetrahidrocanabinol) es un canabinoide natural que puede sintetizarse químicamente o extraerse de la planta de la marihuana, *Cannabis sativa.* Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antiemética del dronabinol, pero es probable que se relacione con la estimulación del subtipo CB_1 de los receptores canabinoides en las neuronas en y alrededor de la CTZ y del centro emético (figura 46-4).



DRONABINOL

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El dronabinol es un compuesto muy liposoluble que se absorbe con facilidad después de su administración oral; su acción se inicia en el transcurso de una hora y se obtienen concentraciones máximas en el transcurso de 2 a 4 h. Sufre un metabolismo de primer paso extenso con biodisponibilidad sistémica limitada después de dosis únicas (sólo 10 a 20%). El principal metabolito activo es el 11-OH-Δ-9-tetrahidrocanabinol. Los metabolitos se excretan principalmente por vía biliar-fecal y sólo 10 a 15% se elimina por la orina. Tanto el dronabinol como sus metabolitos se unen con intensidad (> 95%) a las proteínas del plasma. Debido a su volumen de distribución amplia, una dosis aislada de dronabinol puede originar concentraciones detectables de los metabolitos durante varias semanas.

Usos terapéuticos. El dronabinol es un fármaco profiláctico útil en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer cuando no son eficaces otros antieméticos. También puede estimular el apetito y se ha utilizado en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y anorexia. Como antiemético, se administra una dosis inicial de 5 mg/m^2 de 1 a 3 h antes de la quimioterapia y después cada 2 a 4 h por un total de cuatro a seis dosis. Si no es adecuado el esquema anterior, pueden aumentarse las dosis de manera gradual hasta un máximo de 15 mg/m^2 por dosis. Para otras indicaciones, la dosis usual de inicio es de 2.5 mg dos veces al día, que pueden aumentarse hasta 20 mg diarios.

Efectos secundarios. El dronabinol tiene efectos complejos en el SNC, que incluyen una actividad simpaticomimética central intensa. Esto puede originar palpitaciones, taquicardia, vasodilatación, hipotensión e inyección conjuntival (ojos rojos). Es necesario supervisar a los pacientes porque pueden ocurrir "viajes" parecidos a los causados por la marihuana (p. ej., euforia, somnolencia, aislamiento, mareo, ansiedad, nerviosismo, pánico, etc.) y asimismo efectos más inquietantes, como reacciones paranoides y anormalidades del pensamiento. Después de la suspensión súbita del dronabinol, puede presentarse un síndrome de abstinencia (irritabilidad, insomnio e inquietud). Debido a su afinidad alta por las proteínas del plasma, el dronabinol puede desplazar otros medicamentos unidos a estas proteínas y en consecuencia quizá sea necesario ajustar sus dosis. El dronabinol debe prescribirse con gran cautela a personas con antecedentes de abuso de sustancias (alcohol, drogas), porque también puede causar abuso en estos pacientes.

La **nabilona** es un canabinoide sintético con un modo de acción similar al del dronabinol.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La nabilona es un compuesto muy liposoluble que se absorbe con rapidez después de la administración oral; su efecto comienza antes de una hora y la concentración máxima se alcanza antes de 2 h. Su semivida es ~ 2 h para el compuesto original y 35 h para los metabolitos. Los metabolitos se excretan sobre todo por la vía biliar-fecal (60%), sólo ~ 25% se excreta en la orina.

Usos terapéuticos. La nabilona es un profiláctico útil en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer cuando otros antieméticos no son efectivos. Puede administrarse una dosis (1 a 2 mg) la noche previa a la quimioterapia; la administración usual comienza 1 a 3 h antes del tratamiento y luego cada 8 a 12 h durante la quimioterapia y por dos días después de terminarla.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios son casi los mismos que los del dronabinol, con acciones significativas en el SNC en > 10% de los pacientes. También son frecuentes los efectos cardiovasculares, GI y de otro tipo, que junto con las acciones en el SNC limitan la utilidad de este fármaco.

GLUCOCORTICOIDES Y ANTIINFLAMATORIOS

Los glucocorticoides como la dexametasona pueden ser adyuvantes útiles (cuadro 46-5) en el tratamiento de la náusea en pacientes con cáncer diseminado, tal vez porque suprimen la inflamación peritumoral y la síntesis de prostaglandina. Se ha sugerido un mecanismo semejante para explicar los efectos provechosos de los NSAID en la náusea y el vómito inducidos por la radiación sistémica. En los capítulos 34 y 42 se presentan discusiones detalladas de estos fármacos.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas, como el lorazepam y el alprazolam, no son antieméticos muy efectivos por sí mismos, pero sus efectos sedantes, amnésicos y ansiolíticos pueden ayudar a reducir el componente anticipatorio de la náusea y el vómito en los pacientes. En el capítulo 17 se presenta una discusión detallada de estos fármacos.

SOLUCIONES DE CARBOHIDRATOS FOSFORADOS

Las soluciones acuosas de glucosa, fructosa y ácido fosfórico, están disponibles en mostrador para aliviar la náusea. Se desconoce su mecanismo de acción.

DIVERSOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

PANCREATITIS CRÓNICA Y ESTEATORREA

ENZIMAS PANCREÁTICAS. La pancreatitis crónica es un síndrome debilitante que origina síntomas por pérdida de la función glandular (exocrina y endocrina) e inflamación (dolor). Los objetivos de la farmacoterapia son prevenir la absorción deficiente y mitigar el dolor.

Formulaciones enzimáticas. Las enzimas pancreáticas casi siempre se prescriben con base en su contenido de lipasa. Sólo la pancrelipasa está autorizada para su venta en Estados Unidos. Los productos de pancrelipasa tienen cantidades variables de lipasa, proteasa y amilasa, por lo que no pueden ser intercambiables.

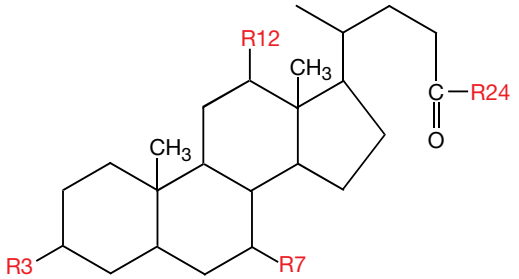
Tratamiento de restitución por absorción deficiente. Cuando el páncreas pierde > 90% de su capacidad para producir enzimas digestivas ocurren absorción deficiente de grasas (esteatorrea) y digestión deficiente de proteínas. La diarrea y absorción deficiente resultantes pueden tratarse bien si se llevan al duodeno 30 000 unidades USP de lipasa pancreática durante un periodo de 4 h con las comidas y después de las mismas. De manera alternativa, puede ajustarse una dosis al contenido de grasa de la dieta, con alrededor de 8 000 unidades USP de actividad de lipasa por cada 17 g de grasa de la dieta. Los preparados de enzimas pancreáticas disponibles contienen hasta 20 000 unidades de lipasa y 76 000 unidades de proteasa y la dosis característica de pancrelipasa es de una a tres cápsulas con las comidas o justamentes antes de ellas. La pérdida de amilasa pancreática no implica un problema por las otras fuentes de esta enzima (p. ej., glándulas salivales).

Enzimas para el dolor. El otro síntoma cardinal de la pancreatitis crónica es el dolor. La justificación para el tratamiento con enzimas pancreáticas se basa en el principio de inhibición del páncreas por retroalimentación negativa por la presencia de proteasas duodenales. La liberación de CCK, el principal secretagogo de enzimas pancreáticas, se activa por el péptido monitor liberador de CCK en el duodeno, que es desnaturalizado normalmente por la tripsina pancreática. En la pancreatitis crónica, la insuficiencia de tripsina conduce a la activación persistente de este péptido y al aumento en la liberación de CCK, que se cree causa el dolor pancreático por la estimulación continua de la producción de enzima pancreática y la presión intraductal elevada. Por tanto, el suministro de proteasas activas al duodeno (que sólo puede hacerse de manera confiable con preparaciones sin cubierta) es importante para interrumpir este ciclo. Aunque la administración de enzimas está bien arraigada en el tratamiento de la pancreatitis dolorosa, la evidencia que apoya esta práctica es dudosa, en el mejor de los casos.

Los pacientes toleran muy bien las preparaciones de enzimas pancreáticas. En pacientes con fibrosis quística puede ocurrir hiperuricosuria y se ha reportado la absorción deficiente de folato y de hierro.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares y sus conjugados son sintetizados en el hígado a partir del colesterol. Los ácidos biliares inducen flujo de bilis, inhiben la síntesis de colesterol por retroalimentación, promueven la excreción intestinal de colesterol y facilitan la dispersión y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Después de secretarse hacia las vías biliares, los ácidos biliares se reabsorben en gran parte (95%) en el intestino, regresan al hígado y a continuación se secretan nuevamente en la bilis (circulación enterohepática). Los ácidos cólico, quenodesoxicólico y desoxicólico constituyen 95% de los ácidos biliares, en tanto que los ácidos litocólico y ursodesoxicólico son constituyentes menores. Los ácidos biliares existen en gran parte como conjugados de glicina y taurina cuyas sales se denominan *sales biliares*. El ácido ursodesoxicólico (UDCA; ursodiol, Actigall, otros) (figura 46-5) es un ácido biliar deshidroxilado, hidrófilo, que se forma por epimerización del ácido biliar quenodesoxicólico (CDCA; quenodiol) en el intestino por bacterias intestinales. Cuando se administran por vía oral, los ácidos biliares litolíticos como el quenodiol y ursodiol



Ácidos biliares	R3	R7	R12	R24
Ácido cólico	–OH	–OH	–OH	
Ácido quenodesoxicólico	–OH	–OH	–H	glicina (75%)
Ácido desoxicólico	–OH	–H	–OH	taurina (24%)
Ácido litocólico	$-SO_2^-$ / –OH	–H	–H	–OH (< 1%)
Ácido ursodesoxicólico	–OH	–OH	–H	

Figura 46-5 *Principales ácidos biliares en adultos.*

alteran las concentraciones relativas de ácidos biliares, disminuyen la secreción biliar de lípidos y reducen el contenido de colesterol de la bilis, de tal manera que es menos litógena. El ursodiol también puede tener efectos citoprotectores en los hepatocitos y acciones en el sistema inmune que explican algunos de sus efectos benéficos en afecciones hepáticas colestáticas.

FLATULENCIA

El "gas" es una molestia GI común, pero relativamente vaga, que se utiliza para referirse no sólo a flatulencia y eructos, sino también a meteorismo o plenitud. Las preparaciones disponibles en mostrador y las herbales son muy usuales. La *simeticona*, una mezcla de polímeros de siloxano estabilizada con dióxido de silicio, es un líquido insoluble, no tóxico, inerte. Por su capacidad para colapsar las burbujas mediante la formación de una capa delgada en su superficie, es un antiespumante efectivo; no está claro si ésta es la forma en que ejerce un efecto terapéutico. La simeticona está disponible en tabletas masticables, cápsulas con líquido, suspensiones y tiras que se desintegran en la boca, ya sea sola o combinada con otros fármacos disponibles en mostrador que incluyen antiácidos y otros auxiliares digestivos. La dosis usual para el adulto es de 40 a 125 mg cuatro veces al día. El carbón activado puede usarse solo o combinado con simeticona, pero no se ha demostrado de manera concluyente que sea muy efectivo. Existe una preparación de α galactosidasa disponible en mostrador para reducir la formación de gas causada por el consumo de frijoles.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

AGONISTA DEL RECEPTOR GLP-2

La **teduglutida** es un análogo de GLP-2 de 33 aminoácidos aprobado para el tratamiento del síndrome de intestino corto. La teduglutida se inyecta por vía subcutánea una vez al día para mejorar la absorción intestinal de nutrimentos y reducir la necesidad de apoyo parenteral. Los efectos colaterales frecuentes incluyen dolor abdominal, náusea, cefalea y síntomas gripales. La teduglutida puede tener efectos colaterales graves, que incluyen cáncer intestinal, bloqueo intestinal e inflamación de la vesícula biliar o del páncreas. El estado de la teduglutida es de un fármaco huérfano.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

47 capítulo Farmacoterapia de las enfermedades inflamatorias del intestino

Las enteropatías inflamatorias (IBD, *inflamatory bowel disease*) son una gama de padecimientos intestinales inflamatorios crónicos idiopáticos. Las IBD causan síntomas gastrointestinales (GI) importantes que incluyen diarrea, dolor abdominal, hemorragia, anemia y pérdida de peso. Las IBD convencionalmente se dividen en dos subtipos principales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. La *colitis ulcerosa* se caracteriza por inflamación confluente de la mucosa del colon que se inicia en el borde anal y se extiende en sentido proximal en un grado variable (p. ej., proctitis, colitis del lado izquierdo o pancolitis). En contraste, la *enfermedad de Crohn* se manifiesta con inflamación transmural de cualquier parte del tubo digestivo, pero con mayor frecuencia el área adyacente a la válvula ileocecal. En este padecimiento, la inflamación no es confluente y con frecuencia hay "áreas respetadas" de mucosa normal. La naturaleza transmural de la inflamación puede originar fibrosis y estrecheces o formación de fístulas.

PATOGÉNESIS DE LAS IBD. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos del tubo digestivo; la figura 47-1 muestra un resumen de los fenómenos patógenos propuestos y los sitios potenciales para intervención terapéutica. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son resultado de distintos mecanismos patógenos. Desde el punto de vista histológico, las lesiones transmurales en la enfermedad de Crohn muestran infiltración notable de linfocitos y macrófagos, formación de granuloma y fibrosis submucosa, en tanto que las lesiones superficiales en la colitis ulcerosa tienen infiltrados linfocíticos y neutrofílicos. En la enfermedad de Crohn, en el intestino afectado el perfil de citocinas incluye un incremento de las concentraciones de interleucina-12 (IL-12), IL-23, interferón γ y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) que son hallazgos característicos de procesos inflamatorios mediados por linfocitos T cooperadores 1 (T_H1). La respuesta inflamatoria en la colitis ulcerosa es más similar a la mediada por la vía de T_H2. El conocimiento de los procesos inflamatorios ha evolucionado con la descripción de las células T reguladoras y las células T_H17 proinflamatorias, una nueva población de células T que expresa receptor para IL-23 como marcador de superficie y produce las citocinas proinflamatorias IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26, entre otras. Las células T_H17 parecen tener un papel prominente en la inflamación intestinal, sobre todo en la enfermedad de Crohn.

FARMACOTERAPIA PARA LA IBD. El tratamiento médico para la IBD es problemático. Como no se ha identificado una alteración única, el tratamiento busca amortiguar la respuesta inflamatoria generalizada. Lo lamentable es que ningún fármaco es confiable para lograr esto y la respuesta de un individuo a un fármaco puede ser limitada e impredecible. Los objetivos específicos del tratamiento farmacológico de la IBD incluyen control de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, mantenimiento de la remisión y tratamiento de las complicaciones específicas, como las fístulas. A continuación se consideran las principales opciones terapéuticas y se resumen al final del capítulo, en el cuadro 47-1.

TRATAMIENTO BASADO EN MESALAMINA (5-ASA)

El tratamiento de primera línea para la colitis ulcerativa moderada casi siempre incluye *mesalamina* (ácido 5-aminosalicílico o 5-ASA). El arquetipo para esta clase de medicamentos es la sulfasalazina, que consiste en *5-ASA* unido con *sulfapiridina* mediante un enlace azo (figura 47-2).

MECANISMO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. La sulfasalazina es un profármaco oral que libera de manera efectiva 5-ASA al tubo digestivo distal. El enlace azo de la sulfasalazina previene la absorción en el estómago y el intestino delgado, y los componentes individuales no se liberan para su absorción hasta que las bacterias colónicas rompen el enlace. El 5-ASA es la fracción terapéutica, con poca o ninguna contribución de la sulfapiridina. Aunque el 5-ASA es un salicilato, su efecto terapéutico no parece relacionarse con la inhibición de la ciclooxigenasa; en realidad, los antiinflamatorios no esteroideos habituales pueden exacerbar la IBD. Se han demostrado muchos sitios de acción potenciales (efectos en la función inmunitaria e inflamación) *in vitro* para la sulfasalazina o la mesalamina (inhibición de la síntesis de IL-1 y TNFα; inhibición de la vía de la lipooxigenasa; eliminación de radicales libres y oxidantes, e inhibición de NF-κB, un factor de transcripción central para la síntesis de mediadores inflamatorios). Sin embargo, no se han identificado mecanismos de acción específicos.

Aunque no tiene actividad terapéutica, la sulfapiridina causa muchos de los efectos adversos en los pacientes que toman sulfasalazina. Para conservar el efecto terapéutico de 5-ASA sin los efectos adversos de la sulfapiridina, se han

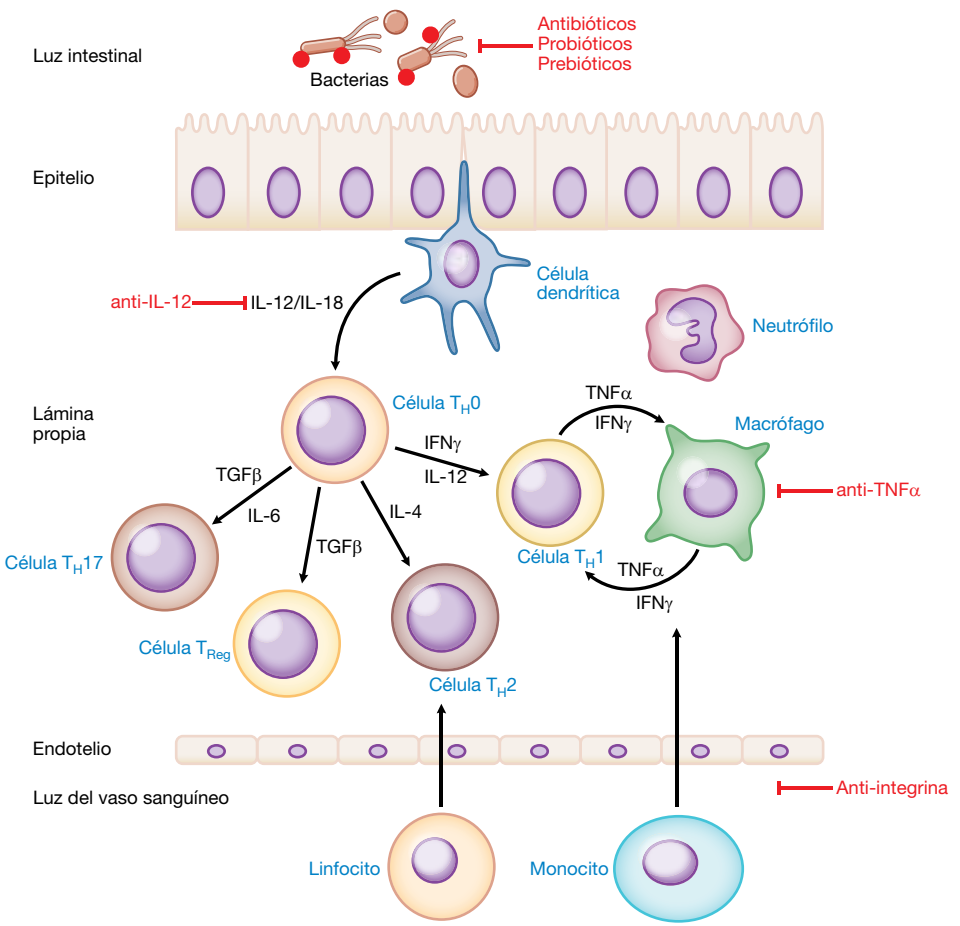


Figura 47-1 *Patogenia propuesta de la enteropatía inflamatoria y sitios de acción para la intervención farmacológica.* Se muestran las interacciones entre los antígenos bacterianos en la luz intestinal y las células inmunitarias en la pared intestinal. Si la barrera epitelial está afectada, los antígenos bacterianos pueden tener acceso a las células presentadoras de antígeno (APC), como las células dendríticas de la lámina propia. Estas células presentan el (los) antígeno(s) a los linfocitos $CD4^+$ y también secretan citocinas como la interleucina (IL)-23 e IL-18, lo que induce la diferenciación de las células T_H1 en la enfermedad de Crohn (o bajo el control de IL-4, células T cooperadoras tipo 2 [T_H2] en la colitis ulcerosa). El balance entre fenómenos proinflamatorios y antiinflamatorios también está regulado por las células T_H17 y las células T_{reg}, las cuales sirven para limitar las respuestas inmunitarias e inflamatorias en el tubo digestivo. El factor de crecimiento transformador (TGF)β e IL-6 sin citocinas importantes que impulsan la expansión de los subgrupos de células T reguladoras. Las células T_H1 producen un conjunto característico de citocinas, incluidos interferón (IFN)γ y TNFα que a su vez activan los macrófagos. Los macrófagos estimulan las células T_H1 mediante la secreción de citocinas adicionales, incluidos IFNγ y TNFα. La atracción de diversos leucocitos está mediada por la activación de las células inmunitarias residentes, incluidos los neutrófilos. Las moléculas de adhesión celular, como las integrinas, son importantes en la infiltración de leucocitos, y las nuevas estrategias terapéuticas biológicas enfocadas en el bloqueo de la atracción de leucocitos son efectivas para disminuir la inflamación. Los inmunodepresores generales (p. ej., glucocorticoides, derivados de la tioguanina, metotrexato y ciclosporina) afectan muchos sitios de inflamación. La intervención en sitios más específicos incluye bacterias intestinales (antibióticos, prebióticos y probióticos) y tratamiento dirigido contra TNFα o IL-12.

desarrollado varios compuestos 5-ASA de segunda generación (figuras 47-2, 47-3 y 47-4). Éstos se dividen en dos grupos: *profármacos* y *fármacos con recubrimiento*. Los profármacos contienen el mismo enlace azo que la sulfasalazina, pero con sustitución de la sulfapiridina enlazada por otro 5-ASA (*olsalazina*) o un compuesto inerte (*balsalazida*). En los métodos alternativos se usa una formulación de liberación retardada o un recubrimiento sensible al pH. La mesalamina de liberación retardada se libera en la totalidad del intestino delgado y el colon, en tanto que la mesalamina sensible al pH se libera en el íleon terminal y el colon. Estas distribuciones diferentes del aporte del medicamento tienen posibles implicaciones terapéuticas.

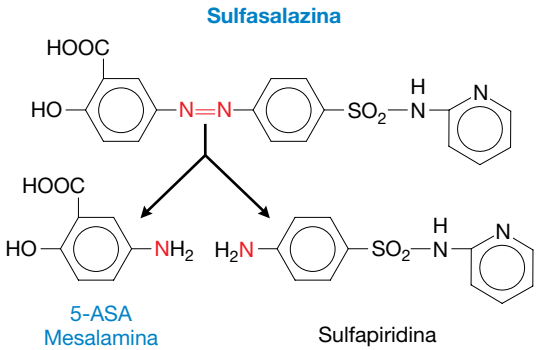


Figura 47-2 *Generación de mesalamina a partir del profármaco sulfasalazina.* Los átomos N *rojos* indican el enlace diazo que se divide en el colon para generar la fracción activa.

Se ha comprobado el valor de la sulfasalazina oral en pacientes con colitis ulcerosa leve o moderadamente activa con 60 a 80% de respuesta. La dosis usual es de 4 g/día dividida en cuatro tomas con los alimentos; a fin de evitar los efectos adversos, se aumenta la dosis de manera gradual desde la inicial de 500 mg dos veces al día. Es posible utilizar dosis tan altas como 6 g/diarios, pero se acompañan de mayor incidencia de efectos secundarios. En pacientes con colitis grave, la sulfasalazina tiene menos valor obvio, aunque suele añadirse como complemento a los glucocorticoides sistémicos. El fármaco es útil en la prevención de recaídas una vez que se alcanza la remisión. Debido a la ausencia de efectos secundarios de la sulfapiridina relacionados con la dosis, pueden utilizarse las formulaciones más recientes a fin de proporcionar dosis más altas de mesalamina con cierta mejoría en el control de la enfermedad. Las dosis usuales para el tratamiento de la enfermedad activa son 800 mg tres veces al día de la presentación de recubrimiento sensible al pH y 1 g cuatro veces al día de la presentación de liberación retardada. Para mantenimiento se utilizan dosis más bajas (p. ej., 800 mg de la presentación de recubrimiento sensible, dos veces al día). La eficacia de las preparaciones de 5-ASA (p. ej., sulfasalazina) en la enfermedad de Crohn es menos notoria, cuando mucho se obtiene un beneficio modesto en los estudios controlados. Los profármacos 5-ASA de segunda generación (p. ej., olsalazina y balsalazida) no tienen un efecto significativo en la enfermedad de Crohn del intestino delgado.

La presentación tópica de mesalamina suspendida en un supositorio de matriz cérea es eficaz en la proctitis activa y la preparación en una suspensión de enema sirve para la colitis ulcerosa distal. Al parecer, en estos casos son superiores a la hidrocortisona tópica con respuestas de 75 a 90%. Los enemas de mesalamina (4 g/60 ml) deben utilizarse al acostarse y retenerse cuando menos 8 h; el supositorio (500 mg) se utiliza dos a tres veces al día con el objetivo de conservarlo cuando menos 3 h. La respuesta al tratamiento local con mesalamina puede observarse en el transcurso de tres a 21 días; sin embargo, el curso terapéutico usual es de tres a seis semanas. Una vez que ocurre la remisión, se utilizan dosis más bajas para sostén.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Alrededor de 20 a 30% de la sulfasalazina administrada por vía oral se absorbe en el intestino delgado. Gran parte de ella es captada por el hígado y excretada sin metabolizar en la bilis; el resto (alrededor de 10%) se elimina sin modificar por la orina. El restante 70% llega al colon en donde, si se segmenta por completo por enzimas bacterianas, produce 400 mg de mesalamina por cada gramo del compuesto original. Después, los componentes individuales de la sulfasalazina siguen diferentes vías

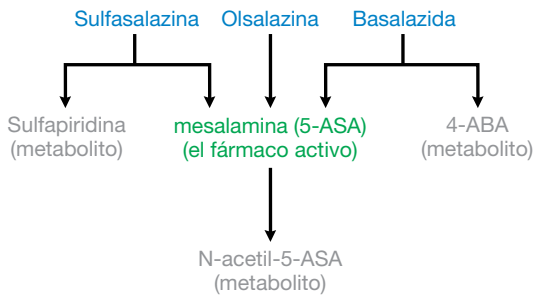


Figura 47-3 *Destinos metabólicos de distintas formulaciones orales de mesalamina (5-ASA).*

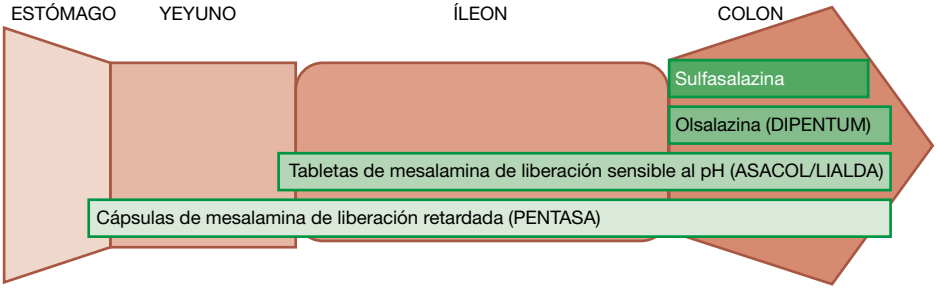


Figura 47-4 *Sitios de liberación de mesalamina (5-ASA) en el tubo digestivo de diferentes formulaciones orales.*

metabólicas. La sulfapiridina se absorbe con rapidez en el colon. Se somete a un metabolismo hepático extenso, incluyendo acetilación e hidroxilación, conjugación con ácido glucurónico y excreción por la orina. El fenotipo de acetilación del paciente determina las concentraciones de sulfapiridina en plasma y la probabilidad de efectos adversos; los acetiladores rápidos tienen valores sistémicos más bajos del medicamento y menos efectos adversos. Sólo 25% de la mesalamina se absorbe en el colon y casi todo el fármaco se excreta por las heces. La pequeña cantidad que se absorbe se acetila en la pared mucosa intestinal y el hígado, luego se excreta en la orina. Por consiguiente, las concentraciones intraluminales de mesalamina son muy altas (~1 500 μg/ml).

El recubrimiento sensible al pH de algunas de las preparaciones limita la absorción del 5-ASA en estómago e intestino delgado. La farmacocinética de la presentación de liberación retardada difiere un poco. Los microgránulos recubiertos con etilcelulosa se liberan en el tubo digestivo alto como unidades discretas de mesalamina de liberación prolongada. Es posible detectar mesalamina acetilada en el transcurso de una hora de consumirse, lo que indica cierta absorción rápida, pero también pueden detectarse en el colon algunos microgránulos intactos. Debido a su liberación en el intestino delgado, se absorbe en forma sistémica una fracción mayor de la presentación de liberación retardada comparada con los otros preparados de 5-ASA.

EFECTOS SECUNDARIOS. En 10 a 45% de los pacientes con colitis ulcerosa ocurren efectos secundarios con la sulfasalazina y se relacionan con la fracción sulfa. Algunos dependen de la dosis, incluyendo cefaleas, náuseas y fatiga; estas reacciones pueden reducirse al mínimo administrando el medicamento con las comidas o disminuyendo la dosis. Las reacciones alérgicas comprenden exantema, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis, neumonitis, anemia hemolítica y supresión de la médula ósea. La sulfasalazina disminuye de manera reversible el número y la motilidad de los espermatozoides, pero no deteriora la fertilidad femenina. La sulfasalazina inhibe la absorción intestinal de folato y casi siempre se administra con éste. Las nuevas formulaciones de mesalamina casi siempre son muy tolerables. Los más comunes son cefalea, dispepsia y exantema. Al parecer, con la olsalazina es común la diarrea (ocurre en 10 a 20% de los pacientes). Aunque la nefrotoxicidad es rara, es una preocupación importante. La mesalamina se ha acompañado de nefritis intersticial; en todos los pacientes que reciben estos medicamentos es necesario vigilar la función renal. Tanto la sulfasalazina como sus metabolitos cruzan la placenta, pero no se ha demostrado que sean perjudiciales para el feto. Las formulaciones más recientes, al parecer también son seguras en el embarazo.

GLUCOCORTICOIDES

Los efectos de los glucocorticoides en la respuesta inflamatoria son numerosos (capítulos 38 y 42). Los glucocorticoides están indicados para la IBD moderada a grave. Los pacientes con IBD se separan en tres grupos generales con base en su respuesta a los glucocorticoides.

- Los *enfermos que responden a los glucocorticoides* mejoran desde el punto de vista clínico en el transcurso de una a dos semanas, y permanecen en remisión a medida que se disminuyen de manera gradual estos medicamentos y a continuación se suspenden.
- Los *pacientes dependientes de glucocorticoides* también responden a ellos, pero después tienen una recaída de los síntomas a medida que se reducen las dosis de manera gradual.
- Los *enfermos que no responden a los glucocorticoides* no mejoran incluso con esteroides en dosis altas por tiempo prolongado.

Alrededor de 40% de los pacientes responde a los esteroides, 30 a 40% sólo tiene una respuesta parcial o se torna dependiente de glucocorticoides y 15 a 20% no responde a la esteroidoterapia. En ocasiones se utilizan glucocorticoides por periodos prolongados a fin de controlar los síntomas en pacientes dependientes de esteroides. Sin embargo, la falta de respuesta a los esteroides con remisión prolongada (es decir, recidiva de la enfermedad) obliga a considerar tratamientos alternativos, incluidos inmunodepresores y fármacos anti-TNFα. Los glucocorticoides no son efectivos en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa ni en la enfermedad de Crohn.

Las dosis iniciales en la IBD son 40 a 60 mg de prednisona o su equivalente al día; por lo general, las dosis más altas no son más efectivas. La dosis de glucocorticoides en la IBD se reduce de manera gradual durante semanas a meses. Deben hacerse esfuerzos para minimizar la duración del tratamiento. Los glucocorticoides inducen la remisión en la mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La mayoría de los pacientes mejora de manera sustancial en los cinco días siguientes al inicio del tratamiento; otros requieren varias semanas de tratamiento antes de alcanzar la remisión. Para los casos más graves se administran glucocorticoides intravenosos, como *metilprednisolona* o *hidrocortisona*. Algunos expertos creen que la ACTH es más efectiva en pacientes que no habían recibido esteroides antes.

Los enemas de glucocorticoides son útiles en pacientes cuya enfermedad se limita al recto y el hemicolon izquierdo. Se dispone de hidrocortisona para enema de retención (100 mg en 60 ml) y la dosis usual es un enema de 60 ml por la noche durante dos a tres semanas. Los pacientes con enfermedad distal casi siempre responden en tres a siete días. Aunque la absorción es menor con las preparaciones orales, todavía es sustancial (hasta 50 a 75%). También puede administrarse hidrocortisona una o dos veces al día en suspensión espumosa al 10%, pero cada aplicación proporciona 80 mg de hidrocortisona; esta formulación puede ser útil en pacientes con áreas muy cortas de proctitis distal y dificultad para retener líquido.

El *budesónido* es un esteroide sintético de liberación entérica que se utiliza en la enfermedad de Crohn ileocecal. Está diseñado para llevar el esteroide a una porción específica del intestino inflamado en tanto se reducen al mínimo los efectos secundarios sistémicos debidos al metabolismo hepático de primer paso extenso a derivados inactivos. La terapéutica tópica (p. ej., enemas y supositorios) también es eficaz para el tratamiento de la colitis limitada al lado izquierdo del colon. El budesónido (9 mg/día incluso por ocho semanas, seguidos de 6 mg/día para mantener la remisión hasta por tres meses) es efectivo en el tratamiento agudo de las exacerbaciones leves a moderadas de la enfermedad de Crohn.

INMUNODEPRESORES

Varios fármacos desarrollados para quimioterapia contra el cáncer o como inmunodepresores en trasplantes de órganos se adaptaron para el tratamiento de la IBD. La experiencia clínica ha definido papeles específicos para cada uno de estos agentes como bases para la farmacoterapia de la IBD. Sin embargo, la posibilidad de efectos adversos obliga a realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de cada paciente.

DERIVADOS DE LA TIOPURINA

Los derivados citotóxicos de la tiopurina, *mercaptopurina* (6-MP) y *azatioprina* (capítulos 35 y 61) se utilizan para el tratamiento de pacientes con IBD grave o de enfermos resistentes a los esteroides o que dependen de ellos. Estas tiopurinas deterioran la biosíntesis de la purina e inhiben la proliferación celular. Ambos son profármacos: la azatioprina se convierte en mercaptopurina, que después se metaboliza en nucleótidos 6-tioguanina que se supone que son las moléculas activas (figura 47-5).

Estos fármacos suelen utilizarse de manera intercambiable con ajustes apropiados de las dosis, de manera característica azatioprina (2 a 2.5 mg/kg) o mercaptopurina (1.5 mg/kg). Debido a las preocupaciones por los efectos colaterales, estos fármacos se usaron al principio sólo en la enfermedad de Crohn, que carece de una opción quirúrgica

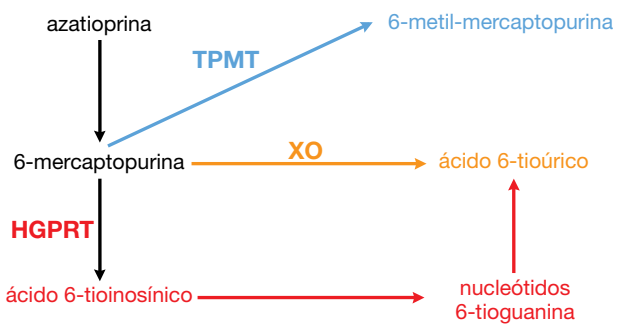


Figura 47-5 *Metabolismo de azatioprina y 6-mercaptopurina.* HGPRT, hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa; TPMT, tiopurina metiltransferasa; XO, xantina oxidasa. Las actividades de estas enzimas varían entre los seres humanos debido a la expresión de polimorfismos genéticos, explican las respuestas y efectos colaterales cuando se usa el tratamiento con azatioprina-mercaptopurina.

curativa. Ahora se consideran igual de efectivos en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Estos medicamentos pueden mantener la remisión de manera eficaz en ambas enfermedades; asimismo, suelen prevenir o retardar la recurrencia de la enfermedad de Crohn después de una resección quirúrgica. Por último, se utilizan con éxito en el tratamiento de fístulas en la enfermedad de Crohn. Es posible que la respuesta clínica a la azatioprina o la mercaptopurina requiera semanas a meses, de tal manera que en casos agudos es preferible utilizar otros medicamentos con un inicio de acción más rápido (p. ej., mesalamina, glucocorticoides o infliximab).

En general, los médicos que tratan la IBD creen que los riesgos a largo plazo de la azatioprina-mercaptopurina son menores que los de los esteroides. Por tanto, estas purinas se usan en la enfermedad que no responde a los glucocorticoides o que depende de éstos, así como en pacientes que tuvieron exacerbaciones recurrentes de la enfermedad que ameritaron cursos repetidos de esteroides. Además, los pacientes que no tuvieron una respuesta adecuada a la mesalamina y que no tienen enfermedad aguda pueden beneficiarse por el cambio de glucocorticoides a inmunosupresores. Por tanto, los inmunosupresores pueden considerarse fármacos ahorradores de esteroides.

Los efectos adversos de la azatioprina-mercaptopurina se dividen en tres categorías generales: *idiosincrásicos*, *relacionados con la dosis* y *posibles*. Los efectos adversos aparecen en cualquier momento después de iniciar el tratamiento y pueden afectar hasta 10% de los pacientes. La reacción idiosincrática más grave es la pancreatitis, que afecta a ~ 5% de los pacientes tratados con estos fármacos. En ocasiones se desarrollan fiebre, exantema y artralgias, mientras que la náusea y el vómito son un poco más frecuentes. El principal efecto adverso relacionado con la dosis es la supresión de la médula ósea; es preciso vigilar con más frecuencia la biometría hemática cuando se inicia el tratamiento y con menor frecuencia durante el régimen de mantenimiento. La elevación de las pruebas de función hepática también puede estar vinculada con la dosis. El efecto adverso de hepatitis colestásica es relativamente raro. Los regímenes inmunosupresores administrados en presencia de quimioterapia para cáncer o trasplantes de órganos se acompañan de una mayor incidencia de neoplasias malignas, sobre todo linfoma no Hodgkin.

METABOLISMO Y FARMACOGENÉTICA. Hasta en dos tercios de los pacientes se observa respuesta favorable a la azatioprina y mercaptopurina. Esta última tiene tres destinos metabólicos (figura 47-5):

- Conversión por xantina oxidasa en ácido 6-tioúrico.
- Metabolismo por la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en 6-metil-mercaptopurina (6-MMP).
- Conversión por la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) en nucleótidos 6-tioguanina y otros metabolitos.

Las actividades relativas de estas diferentes vías explicarían, en parte, las variaciones individuales y la eficacia y los efectos secundarios de estos inmunosupresores.

La $t_{1/2}$ plasmática de la mercaptopurina se limita por su captación relativamente rápida (es decir, en el transcurso de 1 a 2 h) por los eritrocitos y otros tejidos. Después de esta captación, las diferencias en la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) determinarán el destino del medicamento. Alrededor de 80% de la población estadounidense tiene lo que se considera un metabolismo "normal", en tanto que en uno de cada tres individuos la actividad de TPMT es mínima. En el último caso se desvía el metabolismo de la mercaptopurina alejándolo de la 6-metil-mercaptopurina e impulsándolo hacia nucleótidos 6-tioguanina, que pueden causar supresión grave de la médula ósea. Alrededor de 10% de las personas tiene una actividad de TPMT intermedia; con la administración de una dosis similar tendrán la tendencia a presentar valores más altos de 6-tioguanina que los metabolizadores normales. Por último, alrededor de 10% de la población metaboliza con rapidez. En estos individuos se desvía la mercaptopurina de los nucleótidos 6-tioguanina hacia 6-MMP, que se ha acompañado de pruebas de función hepática anormales. Además, en relación con los metabolizadores normales, las concentraciones de 6-tioguanina de estos metabolizadores rápidos son más bajas con una dosis oral equivalente, disminuyendo la respuesta terapéutica. La tipificación farmacogenética puede guiar el tratamiento (capítulo 7).

La xantina oxidasa en el intestino delgado y el hígado convierte la mercaptopurina en ácido tioúrico, que es inactivo como inmunodepresor. La inhibición de la xantina oxidasa por el alopurinol deriva la mercaptopurina en metabolitos más activos como 6-tioguanina y aumenta tanto los efectos inmunodepresores como los potencialmente tóxicos. En consecuencia, es necesario advertir a los pacientes que reciben mercaptopurina la posibilidad de interacciones importantes con los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la gota o la hiperuricemia y en quienes ya toman alopurinol debe disminuirse 25% la dosis estándar.

METOTREXATO

El metotrexato está reservado para pacientes cuya enfermedad inflamatoria del intestino es resistente a esteroides o dependiente de los mismos. En la enfermedad de Crohn, induce y conserva la remisión. El tratamiento de las IBD con metotrexato difiere un poco de su uso en otras enfermedades autoinmunitarias. Más importante aún, las dosis más altas (p. ej., 15 a 25 mg/semana) se administran por vía parenteral. La mayor eficacia con la administración parenteral tal vez indica la absorción intestinal impredecible con dosis más altas de metotrexato.

El *metotrexato* inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que bloquea la síntesis de DNA y conduce a la muerte celular (figura 61-4). Los efectos antiinflamatorios del metotrexato pueden incluir mecanismos adicionales a la inhibición de la dihidrofolato reductasa.

CICLOSPORINA

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurona y es inmunomodulador potente usado con mayor frecuencia después del trasplante de órganos (figura 35-1 y texto). Es efectiva en situaciones clínicas específicas de la IBD, pero la elevada frecuencia de efectos adversos limita su empleo como fármaco de primera línea. La ciclosporina es eficaz en la colitis ulcerosa grave que no responde de manera adecuada a la corticoterapia.

De los pacientes muy graves mejora de manera significativa entre 50 y 80% (por lo general en el transcurso de siete días) en respuesta a la ciclosporina intravenosa (2 a 4 mg/kg/día), evitando en ocasiones una colectomía urgente. Es necesario vigilar de manera cuidadosa las concentraciones de ciclosporina a fin de conservar un valor terapéutico en sangre entera de 300 a 400 ng/ml. La ciclosporina oral es menos eficaz para el tratamiento de sostén en la enfermedad de Crohn, tal vez por su absorción intestinal limitada. En estos pacientes puede ser más eficaz la terapéutica prolongada con las formulaciones de ciclosporina de mayor biodisponibilidad oral. La ciclosporina puede utilizarse para el tratamiento de las complicaciones fistulosas de la enfermedad de Crohn. Se ha observado una respuesta rápida importante a la ciclosporina intravenosa; sin embargo, la terapéutica oral con ciclosporina se acompaña de recaídas frecuentes y se requieren otras estrategias medicamentosas a fin de conservar el cierre de la fístula. En consecuencia, suelen usarse inhibidores de la calcineurina para el tratamiento de problemas específicos durante un tiempo corto en tanto proporcionan un enlace para el tratamiento más prolongado.

Otros inmunomoduladores en evaluación para IBD incluyen el inhibidor de calcineurina tacrolimús (FK 506), mofetilo de micofenolato y micofenolato; inhibidores de la monofosfato de inosina deshidrogenasa, a la cual los linfocitos tienen una susceptibilidad particular (capítulo 35).

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

ENFERMEDAD DE CROHN

El *infliximab* es una inmunoglobulina quimérica (ratón 25%, humano 75%) que se une y neutraliza TNFα, una de las principales citocinas que median la respuesta inmunitaria T_H1 característica de la enfermedad de Crohn (figura 47-1).

Aunque el infliximab se diseñó de manera específica para dirigirse contra el TNFα, puede tener acciones más complejas. El infliximab se une con el TNFα unido a la memnbrana y puede causar lisis de estas células por citotoxicidad dependiente de anticuerpos o mediada por células. Por tanto, el infliximab puede agotar las poblaciones específicas de células inflamatorias subepiteliales. Estos efectos, junto con su semivida plasmática terminal media de ocho a 10 días, pueden explicar los efectos clínicos prolongados del infliximab. Éste (5 mg/kg en infusión intravenosa a intervalos de varias semanas a meses) disminuye la frecuencia de las exacerbaciones agudas en casi dos tercios de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave y también facilita el cierre de las fístulas enterocutáneas causadas por la enfermedad. Cada vez hay más evidencia que apoya también su eficacia en el mantenimiento de la remisión y en la prevención de la recurrencia de fístulas. La combinación de infliximab y azatioprina es más efectiva que el infliximab sólo para inducir la remisión y la cicatrización de la mucosa en pacientes que no responden a los esteroides. El infliximab también ha sido un tratamiento efectivo para la colitis ulcerosa resistente a la terapéutica.

Después de la infusión intravenosa de infliximab pueden presentarse reacciones agudas (fiebre, escalofrío, urticaria o incluso anafilaxia) y subagudas (parecidas a la enfermedad del suero). Los anticuerpos a infliximab pueden disminuir su eficacia clínica. Suelen ser críticas las estrategias para reducir al mínimo la formación de estos anticuerpos (p. ej., tratamiento con glucocorticoides u otros inmunodepresores) a fin de preservar la eficacia del infliximab. La terapéutica con infliximab se acompaña de una incidencia mayor de infecciones respiratorias; preocupa en particular la posible reactivación de tuberculosis u otras infecciones granulomatosas con diseminación subsecuente. La FDA recomienda estudiar a los candidatos a tratamiento con infliximab en busca de tuberculosis latente mediante el derivado proteínico purificado, y los enfermos positivos a la prueba deben tratarse de manera profiláctica con isoniacida. El infliximab está contraindicado en enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva grave. Existe preocupación sobre un posible aumento en la incidencia del linfoma no Hodgkin, pero no se ha establecido una relación causal. El costo sustancial del infliximab es una consideración importante para algunos pacientes.

El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano recombinante humanizado dirigido contra el TNFα. Es eficaz para inducir remisión en la enfermedad de Crohn leve a moderada, grave y con fístulas.

Cuadro 47-1

Fármacos que suelen utilizarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

	ENFERMEDAD DE CROHN					COLITIS ULCEROSA			
	ENFERMEDAD ACTIVA			MANTENIMIENTO		ENFERMEDAD ACTIVA			MANTENIMIENTO
CLASE/FÁRMACO	LEVE A MODERADA	MODERADA A GRAVE	FÍSTULA	REMISIÓN MÉDICA	REMISIÓN QUIRÚRGICA	COLITIS DISTAL	LEVE A MODERADA	MODERADA A GRAVE	
Mesalamina									
Enema	+[a]	–	–	–	–	+	+[a,b]	–	+
Oral	+	–	–	+/–	+[c]	+	+	–	+
Antimicrobianos									
(metronidazol, ciprofloxacina, otros)	+	+	+	?	+[c]	–	–	–	+[c]
Corticoesteroides									
Enema, espuma, supositorio	+[a]	–	–	–	+	+[b]	–	–	–
Orales	+	+	–	–	–	+	+	+	–
Intravenosos	–	+	–	–	–	+[d]	–	+	–
Inmunomoduladores									
6-MP/AZA	–	+	+	+	+[c]	+[d]	–	+[d]	+[d]
Metotrexato	–	?	?	?	?	–	–	–	–
Ciclosporina	–	+[d]	+[d]	–	–	+[d]	–	+[d]	–
Modificadores de la respuesta biológica									
Infliximab	+[d]	+	+	+[c]	?	+	–	+	?
Adalimumab	+	+	+	+	?	?	?	?	?
Certolizumab pegol	+	+	?	+	?	?	?	+	?
Natalizumab	–	+	?	+	?	?	?	?	?

6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, azatioprina.
[a] Sólo enfermedad distal del colon.
[b] Para tratamiento complementario.
[c] Algunos datos apoyan su uso; aún hay controversias.
[d] Pacientes seleccionados.
Fuente: de Sands B.E. Therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2000;118(2 supl 1):S68-S82, cuadro 1, p. S71. Con autorización de Elsevier. Copyright © Elsevier.

El *certolizumab pegol* es un fragmento de unión con el antígeno (Fab) humanizado pegilado que se une con el TNFα. Está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Parece que con adalimumab y certolizumab pegol, la inmunogenicidad es un problema menor que con infliximab.

El *natalizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina α4 (también conocido como VLA-4). La unión del anticuerpo con esta molécula de adhesión reducirá la extravasación de ciertos leucocitos (p. ej., linfocitos), lo que impide su migración a sitios de inflamación en los que pueden exacerbar la lesión del tejido.

El natalizumab está aprobado en Estados Unidos para la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn moderada a grave. Está contraindicado su empleo junto con otros inmunomoduladores; los pacientes que lo toman para la enfermedad de Crohn deben reducir las dosis de corticoesteroides antes de iniciar el natalizumab.

El *etanercept* es un fármaco anti-TNFα, una proteína de fusión de la porción para unión con ligando del receptor para TNFα y la porción Fc de la IgG_1 humana. Este constructo se une con TNFα y bloquea sus efectos biológicos, pero es ineficaz en la enfermedad de Crohn.

COLITIS ULCEROSA

La participación de los tratamientos anti-TNF para la colitis ulcerosa resistente a esteroides y dependiente de esteroides es menos clara. Grandes estudios clínicos controlados demostraron que los compuestos anti-TNF reducen de manera significativa la gravedad de la inflamación. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa se cura mediante una intervención quirúrgica; por tanto, el costo y los efectos adversos relacionados con el tratamiento anti-TNF deben balancearse con la efectividad del fármaco para prevenir la necesidad de colectomía.

ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

En condiciones normales existe un balance en el tubo digestivo entre el epitelio mucoso, la flora intestinal normal y la respuesta inmunitaria. Las bacterias colónicas pueden iniciar o perpetuar la inflamación de la IBD, y estudios recientes implicaron a antígenos bacterianos específicos en la patogenia de la enfermedad de Crohn. En consecuencia, ciertas cepas bacterianas pueden ser proinflamatorias (p. ej., *Bacteroides*) o antiinflamatorias (como *Lactobacillus*), y ello condujo a intentos para manipular la flora del colon en pacientes con enteropatía inflamatoria (IBD). De manera tradicional se han utilizado antibióticos, en especial en la enfermedad de Crohn.

Los antibióticos pueden utilizarse:

- Como tratamiento complementario aunados a otros medicamentos para IBD activa.
- En la terapéutica de una complicación específica de la enfermedad de Crohn.
- Para profilaxis de recurrencias en la enfermedad de Crohn posoperatoria.

Los antimicrobianos que se utilizan con mayor frecuencia incluyen *metronidazol*, *ciprofloxacina* y *claritromicina*. Las complicaciones relacionadas con la enfermedad de Crohn que se benefician con la antibioticoterapia incluyen abscesos y masas inflamatorias intraabdominales, enfermedad perianal (incluyendo fístulas y abscesos perirrectales), crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado secundario a obstrucción parcial del mismo, infecciones secundarias con microorganismos como *Clostridium difficile* y complicaciones posoperatorias. En fecha más reciente se han usado los *probióticos* para tratar situaciones clínicas específicas en la IBD. Los probióticos son mezclas de bacterias liofilizadas supuestamente provechosas que se administran por vía oral. Varios estudios aportan evidencia de los efectos beneficiosos de los probióticos en la colitis ulcerosa y la inflamación del reservorio ileal. Sin embargo, aún no se confirma la utilidad de los probióticos como tratamiento primario para la IBD.

TRATAMIENTO DE APOYO EN LA IBD

Los analgésicos, anticolinérgicos y antidiarreicos apoyan la disminución de los síntomas y mejoran la calidad de vida. Deben administrarse por vía oral hierro, folato y vitamina B_{12} según esté indicado. Pueden utilizarse loperamida o difenoxilato (capítulo 46) a fin de reducir la frecuencia de las evacuaciones y aliviar la urgencia rectal en pacientes con enfermedad leve; estos fármacos están contraindicados en la enfermedad grave porque suelen predisponer al desarrollo de megacolon tóxico. En pacientes que se sometieron a resecciones ileocólicas limitadas puede utilizarse colestiramina a fin de evitar la secreción colónica inducida por sales biliares. Se utilizan anticolinérgicos (clorhidrato de diciclomina, etc.; capítulo 9) a fin de reducir cólicos abdominales, dolor y la urgencia rectal. Igual que los antidiarreicos, están contraindicados en la enfermedad grave o cuando se sospecha una obstrucción.

TERAPÉUTICA DE LA IBD DURANTE EL EMBARAZO

Las IBD son enfermedades crónicas que afectan a mujeres en sus años de reproducción. En general, la disminución de la actividad de la enfermedad aumenta la fertilidad y mejora los resultados finales de la gestación. Al mismo

tiempo, siempre es aconsejable limitar los medicamentos durante el embarazo pero en ocasiones se contrapone con los objetivos de control de la enfermedad. La mesalamina y los glucocorticoides son medicamentos categoría B de la FDA que se utilizan con frecuencia en el embarazo y suelen considerarse seguros, en tanto que el metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas. Al parecer no aumentan los resultados finales adversos en pacientes embarazadas que se conservan con inmunosupresores basados en tiopurina.

RESUMEN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES

El cuadro 47-1 resume los fármacos de uso frecuente en la IBD.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

Sección VII Quimioterapia de las enfermedades microbianas

48 capítulo Principios generales del tratamiento antibiótico

ANTIBIOTICOTERAPIA

Los microorganismos de importancia médica pertenecen a cuatro categorías: bacterias, virus, hongos y parásitos. De acuerdo con lo anterior, los anticuerpos se clasifican, en términos generales, en: 1) antibacterianos; 2) antivirales; 3) antimicóticos, y 4) antiparasitarios. Es importante considerar a las moléculas de antibióticos como ligandos cuyos receptores son las proteínas microbianas; estas últimas, que serían el sitio en que actuarían los antibióticos, son componentes esenciales de reacciones bioquímicas en los microorganismos, y es precisamente la interferencia de tales rutas fisiológicas la que los destruye. Los procesos bioquímicos inhibidos comúnmente incluyen la síntesis de la pared celular de las bacterias y los hongos, la síntesis de la membrana celular, la síntesis de subunidades ribosómicas 30 y 50, el metabolismo de ácidos nucleicos, la función de las topoisomerasas, proteasas e integrasas de virus, así como proteínas de fusión de la cubierta viral, síntesis de ácido fólico en parásitos y procesos de desintoxicación química también en parásitos.

La clasificación de un antibiótico se basa en:

- La clase y el espectro de microorganismos que destruye.
- La vía bioquímica que interfiere.
- La estructura química de su farmacóforo.

La relación entre la concentración del antibiótico y su efecto en una población de microorganismos se ha modelado con el empleo de la curva estándar de tipo Hill para receptores y agonistas (capítulos 2 y 3), que se caracteriza por tres parámetros: la mitad de la concentración inhibidora o IC_{50} (denominada también EC_{50}), que es un índice de la potencia del antibiótico; el efecto máximo, $E_{máx}$, y H, que es la inclinación de la curva o factor de Hill. En el tratamiento antibiótico la relación suele expresarse como se hace con el modelo $E_{máx}$ sigmoideo inhibidor, para tomar en consideración la población bacteriana testigo sin tratamiento (E_{con}) como cuarto parámetro (ecuación 48-1 y figura 48-1), en la que E es el efecto tal como se mide por la carga o número de microbios.

$$E = E_{con} - E_{máx} \times [IC]^H/([IC]^H + [IC_{50}]^H) \qquad \text{(ecuación 48-1)}$$

BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

PENETRACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS EN COMPARTIMIENTOS ANATÓMICOS. En muchas infecciones, el patógeno no causa enfermedad en el cuerpo en su totalidad, sino en órganos específicos. Los antibióticos suelen administrarse en puntos alejados de tales sitios de infección. Por esa razón, al seleccionar un antibiótico como fármaco terapéutico, una consideración crucial es si penetrará en el sitio de la infección.

Por ejemplo, el antibiótico levofloxacino alcanza una proporción de concentraciones máximas en tejido cutáneo/plasma de 1.4, una proporción presente en el líquido del epitelio/plasma de 2.8 y proporciones orina/plasma de 67. En estudios clínicos con levofloxacino, el índice de ineficacia del tratamiento fue de 0% en sujetos con infecciones urinarias, 3% en personas con infecciones pulmonares y 16% en individuos con infecciones dermatológicas y de partes blandas. Sin duda, cuanto menor fue la penetración en el compartimiento anatómico, mayor fue la posibilidad de ineficacia. La penetración de un medicamento en un compartimiento anatómico depende de las barreras físicas que debe atravesar la molécula del fármaco, las propiedades químicas del mismo y la presencia de múltiples trans-

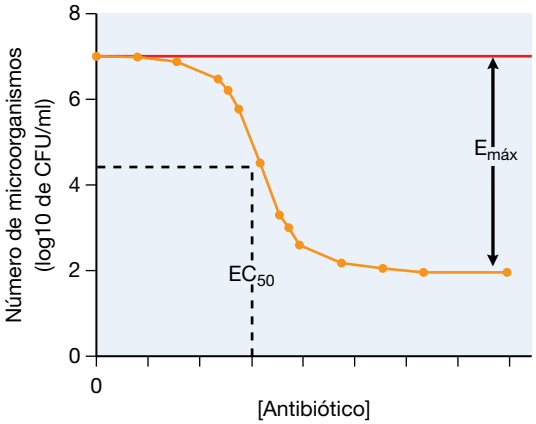


Figura 48-1 *Curva sigmoide inhibidora* $E_{máx}$. CFU, unidad formadora de colonias.

portadores del principio activo. Las barreras físicas por lo común son las que oponen capas de células epiteliales y endoteliales, y el tipo de uniones formadas entre dichas células. La penetración por esta barrera física suele guardar relación con el coeficiente de partición octanol/agua del fármaco antibiótico, un índice de su capacidad hidrófoba. Las moléculas hidrófobas se concentran en la bicapa de la membrana del microorganismo en tanto que las hidrófilas tienden a concentrarse en la sangre, el citosol y otros compartimientos acuosos (figura 2-3).

Los transportadores de la membrana constituyen otra barrera, pues exportan activamente fármacos desde el compartimiento celular o tisular y los devuelven a la sangre (capítulo 5). Un ejemplo conocido es la llamada *glucoproteína P*. El coeficiente de partición octanol/agua induciría a las moléculas lipófilas para atravesar las barreras celulares, pero la glucoproteína P exporta moléculas lipófilas y anfífilas sin relación estructural alguna, con peso de 3 a 4 kDa y con ello aminoraría su penetración eficaz. Los antibióticos que son sustratos de la glucoproteína P incluyen inhibidores de la proteasa de VIH, la ivermectina, un antiparasitario, la telitromicina, un antibiótico y el itraconazol, un antimicótico.

El SNC (sistema nervioso central) es resguardado por la *barrera hematoencefálica*. La penetración de antibióticos a través de esta barrera es restringida por las uniones ocluyentes que conectan células endoteliales con microvasos entre sí en el parénquima cerebral, así como por transportadores de proteínas. Los antimicrobianos que están polarizados al pH fisiológico casi no penetran; algunos, como la *penicilina G*, son expulsados activamente desde el líquido cefalorraquídeo (LCR), y en él sólo alcanzan concentraciones de 0.5 a 5% de las que privan en el plasma. Sin embargo, la integridad de la barrera hematoencefálica disminuye durante la infección bacteriana activa; se abren las uniones oclusivas en los capilares cerebrales y con ello aumenta notablemente la penetración de fármacos incluso polarizados.

El ojo, el líquido del epitelio de los pulmones, y las biocapas y vegetaciones sobre válvulas protésicas del corazón y catéteres permanentes imponen problemas especiales a la penetración de medicamentos y la eficacia de los tratamientos.

COMPARTIMIENTOS FARMACOCINÉTICOS. Una vez que el antibiótico penetró en el sitio de infección, puede ser sometido a procesos de eliminación y distribución diferentes de los que privan en la sangre. Tales sitios en que difieren los perfiles de concentración/tiempo entre sí, se consideran compartimientos farmacocinéticos separados. Por consiguiente, se considera al cuerpo humano como una entidad con múltiples compartimientos. Se supone que la concentración del antibiótico dentro de cada uno de ellos es homogénea. También se ha definido al modelo como *abierto* o *no abierto*; el primero es aquel en que el fármaco es eliminado del cuerpo desde un compartimiento (como los riñones). Es importante también especificar el orden del proceso (capítulo 2): un proceso de primer orden guarda relación directa con la concentración del fármaco D o $[D]^1$, a diferencia del orden cero que es independiente respecto a [D] y refleja un proceso que es saturado en niveles ambivalentes de D.

Supongamos el caso de un paciente de neumonía que tiene el patógeno en el líquido del epitelio pulmonar (ELF, *epithelial lining fluid*). El sujeto ingiere un antibiótico que se absorbe desde el tubo digestivo (g) a la sangre o a un compartimiento central (compartimiento 1), como un fenómeno de penetración de primer orden. En dicho proceso, la constante de transferencia desde el tubo digestivo al compartimiento central recibe el nombre de *constante de absorción* y se le designa con la letra k_a. De este modo, el antibiótico en el compartimiento central es llevado a los pulmones en donde penetra en ELF (compartimiento 2). A pesar de ello, también penetra en otros tejidos corporales periféricos al sitio de la infección, conjunto denominado *compartimiento periférico* (compartimiento 3). Debido a lo

anterior, se cuentan con cuatro compartimientos (incluido *g*, un compartimiento específico, el tubo digestivo, desde el conjunto de compartimientos de absorción inicial etiquetados como "p" en la figura 48-2), cada uno con su propio perfil de concentración/tiempo, como se señala en la figura 48-2. La penetración del medicamento desde el compartimiento 1 al 2 se basa en factores de penetración expuestos en párrafos anteriores y se define por la constante de transferencia k_{12}. Sin embargo, el medicamento también se redistribuye desde el compartimiento 2 para volver al compartimiento 1, definido por la constante de transferencia k_{21}. Un proceso similar entre la sangre y los tejidos periféricos ocasiona constantes de transferencia k_{13} y k_{31}. El fármaco también se puede expulsar del organismo (p. ej., un sistema abierto) a través de los pulmones y otros tejidos periféricos (p. ej., riñones o hígado) con una velocidad proporcional a su concentración.

Las concentraciones de antibióticos dentro de cada compartimiento cambian con el tiempo (los cambios se describen con el uso de ecuaciones diferenciales corrientes). Si X es la cantidad de antibiótico en el compartimiento, SCL es la eliminación del fármaco y V_c el volumen del compartimiento central, entonces las ecuaciones correspondientes del compartimiento de absorción (ecuación 48-2), la del compartimiento central (ecuación 48-3), la del sitio de infección o compartimiento 2 (ecuación 48-4), y el compartimiento periférico (ecuación 48-5) serían las siguientes:

$$dX_g/dt = -K_a \cdot X_g \qquad \text{(ecuación 48-2)}$$

$$dX_l/dt = K\text{a} \cdot X_g - [(SCL/V_c) + K_{12} + K_{13}] \cdot X_1 + K_{21} \cdot X_2 + K_{31} \cdot X_3 \qquad \text{(ecuación 48-3)}$$

$$dX_2/dt = K_{12} \cdot X_1 + K_{21} \cdot X_2 \qquad \text{(ecuación 48-4)}$$

$$dX_3/dt = K_{13} \cdot X_3 - K_{31} \cdot X_3 \qquad \text{(ecuación 48-5)}$$

Los modelos anteriores se han usado junto con la farmacocinética poblacional para describir y modelar diversos antibióticos utilizados para tratar bacterias, hongos, virus y parásitos. En fecha reciente se han refinado los modelos de modo que incluyan subpoblaciones del patógeno (destruido, inhibido o resistente al antibiótico) y otros refinamientos descritos en el capítulo 48 de la 12a. edición del texto original.

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL Y VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS. Cuando se trata a múltiples pacientes con la misma dosis de un fármaco, cada uno de ellos alcanzará parámetros farmacocinéticos que diferirán de los de los demás; esto se conoce como *variabilidad de un paciente a otro*. Incluso cuando la misma dosis se administra a la misma persona en dos ocasiones distintas, se puede alcanzar en esa persona un perfil de concentración/tiempo diferente entre una y otra ocasiones, situación conocida como *variabilidad interocasional* o *intrapaciente*. Dicha variabilidad se refleja en el nivel de los parámetros farmacocinéticos compartamentales como k_a, k_{12}, k_{21}, SCL, V_c, y así sucesivamente. Incluso si se administra una dosis recomendada es posible que el fármaco no alcance una concentración terapéutica en algunos enfermos; en otros, el medicamento puede llegar a concentraciones altas y tóxicas. Las variaciones mencionadas pueden provenir de variabilidad genética. Además, peso, talla y edad también causan variabilidad. Aún más, los pacientes pueden tener otros cuadros coexistentes como disfunción renal o hepática, que podrían ocasionar variabilidad. Las interacciones medicamentosas constituyen una fuente importante de variabilidad con consecuencias peligrosas posibles (capítulos 5 y 6). Incluso si se toman en consideración los factores

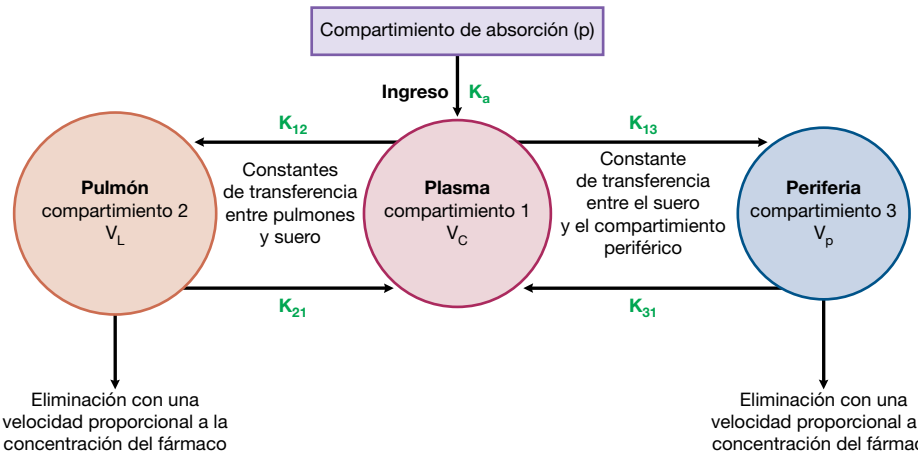


Figura 48-2 *Esquema de un modelo multicompartamental.*

comentados, subsiste la variabilidad residual por el llamado ruido computacional, la variabilidad de cada técnica y factores sin explicación. La práctica frecuente de utilizar un valor "promedio" de datos o la "concentración no sometida a tratamiento" puede hacer que no se identifiquen subgrupos de pacientes en peligro de presentar ineficacia terapéutica o mayor toxicidad del antibiótico. El conocimiento de las covariables que acompañan a la variabilidad farmacocinética permite hacer mejores ajustes de dosis, cambiar de un antibiótico a otro, o intercambiar fármacos concomitantes.

TRASCENDENCIA DE LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL ÉXITO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS

Una vez identificada la especie microbiana que origina la enfermedad, es posible hacer una selección racional de la clase de antibióticos que posiblemente actúen en el paciente. En esa situación, el laboratorio de microbiología desempeña una función secundaria, que es la de realizar estudios de susceptibilidad para restringir la lista de posibles antibióticos que puedan utilizarse.

En el planeta millones de personas se infectan con diferentes microorganismos de la misma especie del patógeno. Los procesos evolutivos hacen que cada microorganismo sea ligeramente diferente del siguiente, de modo que cada uno tendrá susceptibilidad propia a los antibióticos. A medida que los microorganismos se dividen en el interior del cuerpo del paciente, pueden proseguir su evolución. Por tal razón, cabría esperar que exista una amplia distribución de concentraciones de antibióticos que pueden destruir patógenos. A menudo, tal distribución sigue la curva de Gauss, con una desviación que depende de la zona donde vive el paciente. Los factores anteriores modificarán la forma del modelo de curva $E_{máx}$ sigmoidea inhibidora, descrita en la ecuación 48-1.

La curva $E_{máx}$ sigmoidea, al enfrentar cambios de la susceptibilidad, se desplaza en una de dos formas básicas. El primer desplazamiento es hacia la derecha, es decir, *incremento de* IC_{50}, como se muestra en la figura 48-3*A*). Ello denota que se necesitarán ahora concentraciones mucho mayores de las usadas para obtener un efecto específico. Se han creado métodos de susceptibilidad correspondientes a bacterias, hongos, parásitos y virus para saber si tales desplazamientos se produjeron con una magnitud suficiente para justificar el uso de dosis mayores del fármaco para lograr un efecto particular. El cambio en IC_{50} puede ser tan grande que sea imposible superar el déficit de concentración al incrementar la dosis del antibiótico, sin causar efectos farmacológicos secundarios en el paciente. En esa etapa, el microorganismo se ha tornado *"resistente"* al antibiótico particular. Otro cambio posible en la curva es la *disminución de* $E_{máx}$ (figura 48-3*B*), de modo que al incrementar la dosis de un antibiótico más allá de cierto punto no se alcanzará mayor efecto, es decir, los cambios en el microorganismo son tales que nunca se logrará erradicarlo con el fármaco particular. Esto se debe a que el número de proteínas efectoras disponibles disminuyó o el microorganismo generó otra vía para superar la inhibición bioquímica.

Bacterias. Los métodos de dilución para valorar la susceptibilidad de bacterias a fármacos utilizan en forma seriada antibióticos en concentraciones diluidas, colocados en agar sólido o en caldo que contenga un cultivo del microorganismo por valorar. La concentración mínima del agente que impide la proliferación visible después de 18 a 24 h de incubación se conoce como la *concentración inhibidora mínima* (MIC, *minimum inhibitory concentration*).

Hongos. En el caso de miembros de este género que son levaduras (como *Candida*), los métodos de valoración de la susceptibilidad son similares a los usados en bacterias. Sin embargo, las definiciones de MIC difieren con base en el fármaco y el tipo de levadura, de modo que existen puntos de corte de decrementos de 50% en la turbiedad, en comparación con testigos a las 24 h, u 80% a las 48 h, o eliminación total de la turbiedad. Las pruebas de susceptibilidad y MIC en triazólicos han demostrado ampliamente su correlación con los resultados clínicos.

Virus. En técnicas fenotípicas de VIH se extrae el RNA del VIH del plasma del paciente y se amplifican los genes respecto a moléculas efectoras de fármacos antirretrovirales como la transcriptasa inversa y la proteasa. Después se insertan genes en un vector corriente de VIH que no posee secuencias génicas análogas para producir un virus recombinado que es coincubado con el fármaco de interés, por medio de una técnica de viabilidad en células de mamíferos. La proliferación se compara con un virus testigo estandarizado natural. En el caso de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, se definen como "sensibles" los incrementos menores cuatro veces en IC_{50}; se considera que el incremento cuatro a 10 veces en IC_{50} es "intermedio" y todo incremento > 10 veces es "resistente". Se ha utilizado todavía más IC_{50} viral para conocer el cociente de inhibición (IQ, *inhibitory cuotient*). Es la proporción que existe entre la concentración plasmática del fármaco antiviral, con IC_{50}. El IQ fenotípico es la proporción de la concentración plasmática mínima, con IC_{50}.

Parásitos. Se han realizado en el laboratorio las técnicas de susceptibilidad correspondientes a parásitos, en particular del paludismo. Los métodos son similares a los que usan caldos para bacterias, hongos y virus. La especie de *Plasmodium* en la sangre del enfermo se cultiva *ex vivo* en presencia de diluciones diferentes de fármacos antipalúdicos. Para identificar IC_{50} y $E_{máx}$ se usa una curva sigmoidea $E_{máx}$ para las comparaciones del efecto y la concentración del medicamento; los métodos en cuestión se utilizan más bien en medios de investigación y no para personalizar el tratamiento.

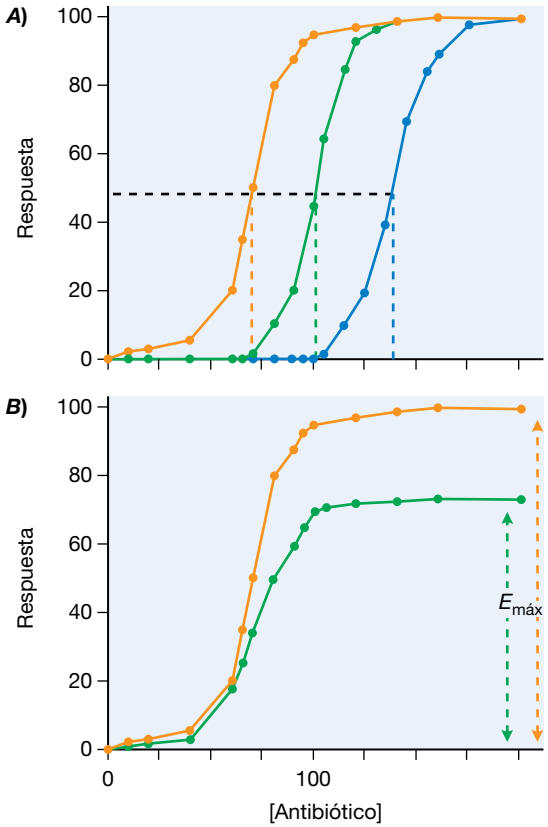


Figura 48-3 *Cambios en el modelo sigmoideo $E_{máx}$ con intensificación de la resistencia a fármacos.* El aumento de la resistencia puede presentar cambios en IC_{50} (**gráfico A:** IC_{50} aumenta de 70 [*línea naranja*] a 100 [*línea verde*], a 140 [*línea azul*]) o disminuye en $E_{máx}$ (**gráfico B:** la eficacia disminuye desde la respuesta completa [*línea naranja*] hasta 70% [*línea verde*]).

BASES PARA SELECCIÓN DE DOSIS Y POSOLOGÍA

Los métodos de susceptibilidad son muy importantes para la toma de decisiones, pero con ellos no se puede anticipar del todo la respuesta del paciente. Los microorganismos en los pacientes están expuestos a concentraciones dinámicas del fármaco y los antibióticos se administran con una posología precisa (p. ej., tres veces al día), de modo que exista periodicidad en las fluctuaciones del medicamento en el sitio de la infección. De esta manera, el microorganismo queda expuesto a una forma particular de la curva de concentración/tiempo que es un factor determinante de la eficacia del antibiótico, respecto a la cual se pueden plantear tres corolarios:

1. Para conocer los resultados de la terapéutica es importante aplicar conocimientos de susceptibilidad (MIC o EC_{90}) del microorganismo que muestra ante el antibiótico y la exposición del fármaco a MIC.
2. La dosis óptima del antibiótico para el paciente es aquella con la cual se logran exposiciones IC_{80} a IC_{90} en el sitio de la infección.
3. La destrucción óptima del microorganismo por el antibiótico se logra mejor al llevar al máximo algunas formas de la curva de concentración/tiempo, y para ello se utiliza el hecho de que algunas pautas posológicas aprovechan al máximo el efecto antibiótico (véase adelante).

Como ejemplo se debe considerar el caso de un antibiótico con una semivida sérica de 3 h que se utiliza para tratar una infección septicémica por un patógeno con MIC de 0.5 mg/L, administrado con un intervalo de administración de 24 h (es decir, una pauta posológica de una vez al día). En la figura 48-4*A*) se muestra la curva de concentración/tiempo del antibiótico, con definiciones de la concentración máxima ($C_{Pmáx}$), el área debajo de la curva (AUC, *area under the curve*) y la fracción del intervalo de administración respecto a la cual la concentración del fármaco

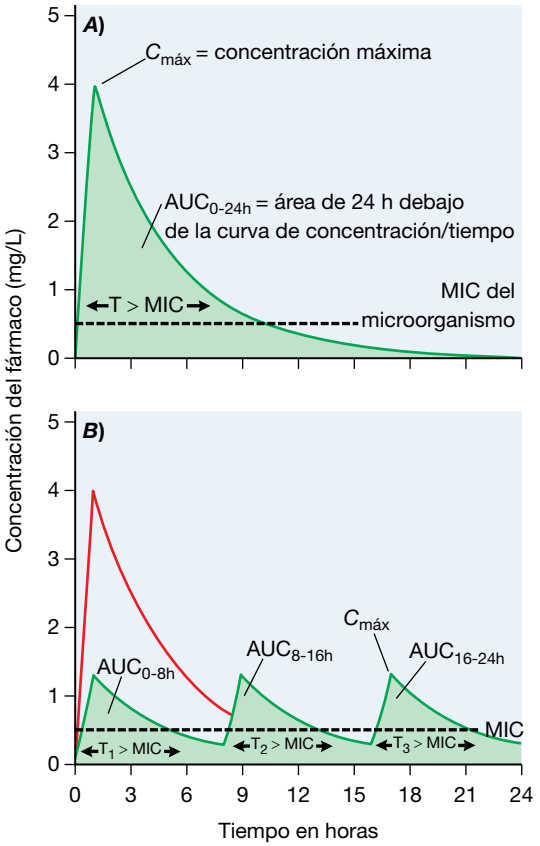


Figura 48-4 *Efecto de diferentes pautas posológicas en la forma de una curva de concentración/tiempo.* La AUC total de la dosis fraccionada en la **curva *B*)** se conoce al agregar AUC_{0-8h}, AUC_{8-16h} y AUC_{16-24h}, que agrega la misma AUC_{0-24h} en la **curva *A*).** También se conoce el tiempo en que la concentración del medicamento excede MTC en la **curva *B*)**, al agregar inclusive T_1 > MIC, T_2 > MIC y T_3 > MIC, lo que origina una fracción mayor que la correspondiente a la curva ***A*).**

permanece por arriba de MIC (T > MIC), tal como se muestra. La AUC es un índice de la concentración total del fármaco y se calcula al considerar una integral entre dos puntos cronológicos, en este caso, 0 a 24 h (AUC_{0-24}). Al cambiar el intervalo de administración de la misma cantidad de antibiótico y al dividirlo en tres dosis iguales administradas a las 0, 8 y 16 h, se modifica la forma de la curva de concentración/tiempo tal como se muestra en la figura 48-4*B*). Ante el hecho de que se ha administrado la *misma dosis acumulativa* para el intervalo de administración de 24 h, AUC_{0-24} *será similar* tanto si se administra una vez como tres veces al día. Sin embargo, $C_{Pmáx}$ *disminuirá* 33% cuando se divida la dosis total en tercios y se administre más a menudo (figura 48-4*B*). De este modo, cuando se fracciona una dosis y se administra con mayor frecuencia, la proporción $C_{Pmáx}$/MIC *disminuye*; a diferencia de ello, el lapso en que persista la concentración del fármaco por arriba de MIC (T > MIC) *aumenta* con la pauta posológica más frecuente.

Algunas clases de antibióticos tienen una capacidad microbicida mayor cuando la concentración persiste por arriba de MIC por lapsos más largos del intervalo de administración. Sobre tal base, incrementar la concentración del fármaco más allá de cuatro y seis veces MIC, no incrementa la capacidad microbicida. Dos ejemplos satisfactorios son los antibacterianos β-lactámicos (como la penicilina) y la 5-fluorocitocina, un antimicótico (5-FC, *5-fluorocytosine*). De hecho, se han planteado explicaciones bioquímicas satisfactorias de tales características de los fármacos. Sin embargo, las consecuencias clínicas son que un fármaco utilizado por T > MIC debe ser administrado con mayor frecuencia o su semivida quedará prolongada por los demás fármacos, de tal forma que las concentraciones de un medicamento persistan por arriba de MIC (o EC_{95}) el mayor tiempo posible. Por todo lo expuesto, la eficacia de la penicilina mejora cuando se administra en goteo intravenoso continuo. Los inhibidores de proteasa de VIH suelen ser "reforzados" con ritonavir; dicho "refuerzo" inhibe el metabolismo de los inhibidores de proteasa por parte de CYP 3A4 y 2D6, con lo que se prolonga el lapso por arriba de EC_{95}.

Por el contrario, la concentración máxima es un elemento de importancia decisiva en el caso de algunos antibióticos. La persistencia de la concentración por arriba de MIC asume menor relevancia en relación con tales medicamentos y denota que ellos pueden ser administrados de manera más intermitente. Los aminoglucósidos son ejemplo primordial de tal clase: se utilizan de modo que se administran tres veces al día, pero si se usan una sola vez al día son muy eficaces. Estos fármacos vinculados con $C_{Pmáx}$/MIC se administran con menor frecuencia por la larga duración de su efecto *posantibiótico* (PAE, *post-antibiotic effect*). Planteado de otra manera, el efecto continúa mucho después de que disminuyen las concentraciones del antibiótico por debajo de MIC. Consideremos el caso de la rifampicina. La penetración de tal antibiótico en *Mycobacterium tuberculosis* aumenta conforme se incrementa la concentración en el microentorno del bacilo. Una vez dentro de la bacteria, el anillo macrocítico del fármaco se une a la subunidad β de la RNA polimerasa dependiente de DNA (*rpoB*) para formar un complejo muy estable de fármaco/enzima, en término de 10 minutos, fenómeno que no es intensificado por la incubación más larga de los medicamentos y la enzima. El PAE de la rifampicina es largo y depende de la concentración.

Se conoce un tercer grupo de fármacos en los que la pauta posológica no tiene efecto alguno en la eficacia, pero sí importa la dosis acumulativa. Por tanto, lo que importa es la proporción de la concentración total en el transcurso del tiempo (AUC)/MIC y no el lapso en que persiste la concentración por arriba de cierta cifra límite o umbral. En esta categoría se encuentran los fármacos antibacterianos como la daptomicina. Los fármacos en cuestión también tienen PAE satisfactorio. La proporción AUC/IC_{50} explica por qué los análogos nucleósidos que son inhibidores de la transcriptasa inversa, tenofovir y emtricitabina, se han combinado en un comprimido y se administran una vez al día para el tratamiento del sida.

La forma de la curva de concentración/tiempo que lleva a nivel óptimo la supresión de la resistencia, suele ser distinta de la que optimiza la capacidad microbicida. En muchos casos la exposición al medicamento vinculado con la supresión de resistencia, es mucho mayor que la que toca a la capacidad microbicida óptima. La dosis óptima debe ser diseñada para que se alcance una gran probabilidad de rebasar el índice EC_{80} del PK microbiano/PD (farmacocinético/farmacodinámico), que es el índice vinculado con la supresión de la resistencia, tomando en cuenta la variabilidad farmacocinética en la población y la distribución de MIC de los microorganismos clínicos en particular. La variabilidad farmacocinética en la población permite la integración de datos de farmacogenética, índices antropométricos y variabilidad residual en la decisión de seleccionar la dosis óptima. Una vez que esta última se ha alcanzado, se selecciona la pauta posológica de acuerdo con el hecho de que la eficacia sea sustentada por AUC/MIC (o AUC/EC_{95}), $C_{Pmáx}$/MIC o T > MIC. La duración del tratamiento se selecciona, entonces, con base en las mejores pruebas disponibles.

TIPOS Y OBJETIVOS DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

Una forma útil para organizar los tipos y los objetivos del tratamiento antibiótico es considerar el punto en que se comienza el esquema cronológico de evolución de la enfermedad (figura 48-5); se podría calificar al tratamiento de *profiláctico*, *anticipatorio*, *empírico*, *definitivo o supresor*.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO. La profilaxis comprende el tratamiento de pacientes que aún no están infectados ni han mostrado los signos de la enfermedad. El objetivo de esta estrategia es impedir la infección en algunos pacientes o evitar que se desarrolle algún trastorno potencialmente peligroso en personas que tienen ya signos de la infección. El principio en que se basa la profilaxis sería el tratamiento por objetivos.

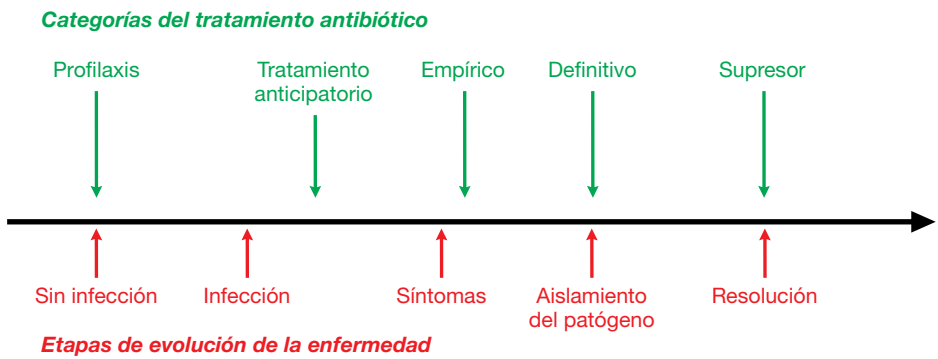


Figura 48-5 *Esquema cronológico de evolución de la enfermedad/tratamiento antibiótico.*

La profilaxis se utiliza en personas inmunodeprimidas como las que tienen VIH-sida, y las que están en la fase inmediata después de recibir un trasplante y que están sometidas a fármacos contra rechazo. En esos grupos de pacientes, se emprende la administración de antiparasitarios, antibacterianos, antivirales y antimicóticos específicos con base en el perfil perfectamente definido de los patógenos que constituyen las causas principales de complicaciones durante la inmunodepresión. Se utiliza un análisis de riesgo/beneficio para conocer los elementos elegidos y la duración de la profilaxis. En individuos con sida se interrumpe la profilaxis cuando el número de linfocitos CD4 aumenta por arriba de 200 células/mm^3. Las infecciones contra las cuales se emprende la profilaxis incluyen las causadas por *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Candida* y *Aspergillus*, virus citomegálico y otras *Herpesviridae*.

La *farmacoprofilaxis* se usa para evitar infecciones de heridas después de algunas intervenciones quirúrgicas. Algunos factores son importantes para el uso de antibióticos en la profilaxis quirúrgica. En primer lugar, debe existir actividad antimicrobiana en el sitio de la herida al momento del cierre de la incisión. Por tal razón, el goteo endovenoso de la primera dosis de antibióticos debe comenzar dentro de los 60 min anteriores al momento de la incisión quirúrgica y deben interrumpirse en término de 24 h de haber terminado la intervención quirúrgica. En segundo lugar, el antibiótico debe tener actividad contra los microorganismos que con mayor frecuencia contaminan ese tipo de cirugía. La farmacoprofilaxis está justificada en intervenciones quirúrgicas sépticas o contaminadas (p. ej., ablación del colon), en que es alta la incidencia de infecciones en las incisiones. En intervenciones quirúrgicas asépticas que comprenden cerca de 75% del total de intervenciones, la incidencia prevista de infecciones en las incisiones es < 5% y no se necesita utilizar sistemáticamente los antibióticos. Si la intervención comprende la colocación de un implante protésico (prótesis valvular, injerto vascular o prótesis articular), cirugías de corazón o las de tipo neuroquirúrgico, las complicaciones de la infección son tan drásticas que muchas autoridades aceptan sin vacilaciones hacer la farmacoprofilaxis en tales indicaciones.

La profilaxis puede utilizarse para proteger a personas sanas, del contagio o de la invasión de microorganismos específicos a los cuales están expuestas. Esto se denomina *profilaxis después de exposición*. Entre los ejemplos están la administración de rifampicina para impedir la meningitis meningocócica en personas en contacto muy cercano con un enfermo; prevención de gonorrea o sífilis después de contacto con una persona infectada, y macrólidos después de contacto con un caso confirmado de tos ferina. La profilaxis después de exposición es recomendable en personas expuestas inadvertidamente al contagio de VIH.

La transmisión de VIH y sífilis de madre a hijo constituye un problema importante de salud pública. Se emprende la administración de antirretrovirales para la profilaxis contra VIH durante el embarazo y en el periodo del periparto. La profilaxis contra la sífilis durante el embarazo es eficaz para disminuir la muerte neonatal y malformaciones neurológicas, auditivas y óseas.

TRATAMIENTO ANTICIPATORIO. El tratamiento es inmediato, dirigido a pacientes de alto riesgo que cuentan con datos de una prueba de laboratorio o de otro tipo que señalan infección en el individuo asintomático. El principio en que se basa la estrategia es que emprender el tratamiento antes de que aparezcan los síntomas (fase presintomática) yugula la enfermedad inminente; el tratamiento es corto y con duración definida.

La estrategia anterior se ha aplicado para tratar infecciones por virus citomegálicos después de trasplantes de hemoblastos y órganos sólidos.

TRATAMIENTO EMPÍRICO EN EL PACIENTE SINTOMÁTICO. Una vez que surgen síntomas habría que preguntarse si se necesita tratar inmediatamente al paciente. La primera consideración para escoger un antibiótico es saber si está indicado el fármaco que se pretende usar. *La acción refleja de asociar fiebre con infecciones tratables y administrar antibióticos sin mayor valoración, es irracional y potencialmente peligrosa.*

El diagnóstico puede estar disimulado si no se han hecho cultivos apropiados y aún así se comienza el tratamiento. Los fármacos antibióticos pueden ser tóxicos e inducir mutaciones que culminen en la resistencia de los microorganismos. En el caso de algunas enfermedades, es poco el costo de esperar unos días para obtener datos microbiológicos que corroboren la existencia de la infección. Si son grandes los riesgos del lapso de espera, con base en el estado inmunitario del paciente u otros factores conocidos de riesgo de pronóstico insatisfactorio, el comienzo del tratamiento antibiótico óptimo sobre bases empíricas depende del cuadro clínico inicial y la experiencia del personal tratante. El método más útil y clásico para la identificación inmediata de las bacterias es el estudio de la secreción infectada o líquido corporal, por medio de la tinción de Gram. En áreas en que el paludismo es endémico o en viajeros que vuelven de ellas, la simple extensión de una gota gruesa o gota fina puede significar la diferencia entre un tratamiento apropiado que salvará la vida o la muerte mientras se siguen medidas equivocadas contra una supuesta infección bacteriana. En forma similar, los enfermos neutropénicos con fiebre tienen alto riesgo de mortalidad y al tener fiebre se supone que tienen una infección bacteriana o micótica; de ese modo, se recomienda utilizar una combinación de amplio espectro de fármacos antibacterianos y antimicóticos que proteja de las infecciones comunes que desarrollan

individuos granulocitopénicos. La práctica de cultivos aún sigue siendo indispensable ante la posibilidad de modificar el tratamiento antibiótico de acuerdo con los resultados de tales técnicas.

TRATAMIENTO DEFINITIVO DEL PATÓGENO IDENTIFICADO. Una vez aislado el patógeno y practicados los antibioticogramas, el tratamiento debe orientarse de manera precisa a escoger unos cuantos antibióticos indicados. Se prefiere la monoterapia para aminorar el riesgo de efectos tóxicos por antibióticos y a la aparición de mutaciones que culminen en resistencia de los patógenos a los antibióticos. Las dosis de antibióticos y los intervalos posológicos apropiados son cruciales para llevar al máximo la eficacia y al mínimo la toxicidad. Además, el tratamiento debe durar el menor tiempo posible.

Las combinaciones terapéuticas son la excepción y no la regla. Una vez aislado e identificado el patógeno no debe haber razón para utilizar múltiples antibióticos, excepto cuando las pruebas abrumadoras sugieren lo contrario. Utilizar dos antibióticos cuando solamente se necesita uno hará que aumenten los efectos tóxicos y surja daño innecesario a la flora micótica y bacteriana protectora (por lo demás) del enfermo. Las circunstancias especiales en que la balanza se orienta por el uso de combinaciones incluyen:

- Evitar la resistencia a un solo fármaco.
- Acelerar la acción microbicida.
- Intensificar la eficacia terapéutica por el empleo de interacciones sinérgicas.
- Disminuir los efectos tóxicos (es decir, cuando se obtiene eficacia suficiente con un antibiótico en dosis que serían tóxicas para el paciente y se administra junto con otro fármaco que permite disminuir la dosis del primero).

Entre las situaciones clínicas en que es recomendable utilizar combinaciones están el uso de antirretrovirus contra sida, el tratamiento antiviral contra la hepatitis B y C, el tratamiento antifímico, de *Mycobacterium avium-intracellulare* y la lepra, combinaciones de antipalúdicos en dosis fijas y el tratamiento de *Cryptococcus neoformans* con flucitosina y anfotericina B durante las medidas empíricas en pacientes con neutropenia febril y las etapas avanzadas de sida con fiebre en el paciente. La combinación de una sulfonamida y un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como el caso de la trimetoprima, genera sinergia por el bloqueo de las etapas seriadas en la síntesis de ácido fólico por parte del microorganismo.

MEDIDAS SUPRESORAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO. En algunos pacientes después de que la enfermedad inicial pudo controlarse con el antibiótico, se continúa el tratamiento con una dosis menor si no se ha erradicado del todo la infección y persiste el defecto inmunológico o anatómico que culminó en la infección original.

La situación mencionada es frecuente en enfermos de sida y en quienes acaban de recibir un trasplante, por ejemplo. El objetivo es más bien la profilaxis secundaria. A pesar de todo, son reales los riesgos de toxicidad por la duración prolongada del tratamiento. En este grupo de pacientes al final se interrumpen las medidas supresoras si mejora el sistema inmunitario del enfermo.

MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

En la actualidad, prácticamente todas las clases importantes de antibióticos presentan el problema notable de la resistencia. *Dos factores principales dependen de la aparición de la resistencia mencionada: la evolución y las prácticas clínicas/ambientales*. Los patógenos evolucionan para desarrollar resistencia a la guerra química a la que los sometemos; dicha evolución probablemente es facilitada por prácticas terapéuticas inadecuadas por parte del personal sanitario y también por el uso indiscriminado de tales fármacos para finalidades agrícolas y de crianza animal.

La aparición y evolución de la resistencia a antibióticos puede desarrollarse por:

- Disminución de la penetración del antibiótico en el patógeno.
- Mayor exportación del antibiótico desde el microorganismo, por las bombas de expulsión.
- Liberación de enzimas microbianas que destruyen al antibiótico.
- Alteración de las proteínas microbianas que transforman profármacos en fracciones efectivas.
- Alteración de proteínas efectoras
- Creación de vías alternativas en vez de las inhibidas por el antibiótico.

Entre los mecanismos por los cuales surge la resistencia están la adquisición de elementos genéticos que codifican el mecanismo de tal fenómeno, mutaciones que aparecen bajo la presión de los antibióticos e inducción constitucional.

RESISTENCIA POR UNA MENOR PENETRACIÓN DEL FÁRMACO EN EL PATÓGENO. La membrana externa de bacterias gramnegativas es una barrera permeable que excluye a las grandes moléculas polarizadas e impi-

de que penetren en el microorganismo. Las moléculas polares pequeñas, que comprenden muchos antibióticos, penetran en la célula a través de conductos proteínicos llamados *porinas*. La ausencia de un conducto particular de porina, su mutación o la desaparición del mismo, lentifica la penetración del medicamento en la célula o la impide absolutamente, y con ello aminora eficazmente la concentración del fármaco en el sitio determinado. Si el sitio de acción es intracelular y el fármaco necesita de transporte activo a través de la membrana microbiana, es posible que surja resistencia, a causa de fenómenos como la mutación o un cambio fenotípico que lentifiquen o anulen dicho mecanismo de transporte.

Por ejemplo, la infección por *Trypanosoma brucei* es tratada con suramina y pentamidina en sus etapas iniciales, pero con melarsoprol y eflornitina cuando ya existe ataque al SNC (encefalitis letárgica). El melarsoprol se capta activamente por el transportador de proteínas P2 del tripanosoma. Si el parásito no posee dicho transportador o tiene una forma mutada, la resistencia al melarsoprol y la resistencia cruzada a la pentamidina ocurrirán a causa de la menor captación.

RESISTENCIA POR SALIDA DEL FÁRMACO. Los microorganismos pueden expresar excesivamente bombas de salida y expulsar antibióticos a los cuales en otras circunstancias serían susceptibles. Se conocen cinco sistemas importantes de bombas de salida que son decisivos en el caso de los antibióticos.

- El expulsor multifarmacológico y de compuestos tóxicos (MATE, *multidrug and toxic compound extruder*).
- Transportadores de la superfamilia de facilitadores mayores (MFS, *major facilitator superfamily*).
- Sistema de resistencia a múltiples fármacos pequeños (SMR, *small multidrug resistance*).
- Exportadores de la división de modulación de resistencia (RND, *resistance modulation division*).
- Los transportadores del dominio de unión con ATP (ABC) (*ATP bindig cassette*).

Las bombas de salida constituyen un mecanismo notable de resistencia en el caso de parásitos, bacterias y hongos. Una de las consecuencias desafortunadas de la aparición de resistencia ha sido la que presenta *Plasmodium falciparum*. La resistencia a muchos de los antipalúdicos es mediada por un transportador ABC codificado por el gen 1 de resistencia multifarmacológica de *Plasmodium falciparum* (Pf*mdr1*). Las mutaciones puntuales en el gen Pf*mdr1* originan resistencia e ineficacia de la farmacoterapia.

RESISTENCIA POR DESTRUCCIÓN DEL ANTIBIÓTICO. La inactivación del medicamento es un mecanismo común de la resistencia a él. La resistencia bacteriana a aminoglucósidos y antibióticos β-lactámicos por lo común proviene de la generación de una enzima modificadora de aminoglucósido o una β-lactamasa, respectivamente.

RESISTENCIA POR MAYOR AFINIDAD DEL FÁRMACO A LA ESTRUCTURA "DESTINATARIA" ALTERADA. Entre las consecuencias frecuentes de mutaciones de un solo punto o de múltiples puntos están las alteraciones en la composición de aminoácidos y la conformación de la proteína "destinataria"; este cambio hace que aminore la afinidad del fármaco por su molécula destinataria o de un profármaco respecto a la enzima que lo transforma en producto activo.

Las alteraciones anteriores pueden provenir de mutación de la molécula natural "destinataria" (como el caso de la resistencia a la fluoroquinolona), modificación de dicha molécula (como el tipo por protección ribosómica, de la resistencia a macrólidos y tetraciclina), o la adquisición de una forma resistente de la molécula original destinataria y susceptible (resistencia de estafilococos a la meticilina originada por la producción de una proteína fijadora de penicilina, de poca afinidad). En el caso de la infección por VIH, se observan mutaciones por resistencia vinculadas con la menor afinidad, en los inhibidores de proteasa, integrasa, fusión y transcriptasa inversa no nucleósida. En forma similar, las mutaciones puntuales en el gen β-tubulina de vermes y protozoos causan la modificación de la tubulina y la resistencia a los benzimidazoles.

FARMACODEPENDENCIA EN BACTERIAS. Surge una situación poco común cuando un microorganismo, además de mostrar resistencia a un antibiótico, más adelante termina por necesitarlo para su proliferación.

El enterococo, que fácilmente desarrolla resistencia a la vancomicina, termina por tener cepas que requieren de dicha sustancia después de exposición a dicho antibiótico.

RESISTENCIA POR UNA MAYOR SEPARACIÓN DEL FÁRMACO INCORPORADO. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido como la zidovudina son análogos de 2′-desoxirribonucleósido transformados en su forma 5′-trifosfato y que compiten con los nucleótidos naturales. Los productos en cuestión quedan incorporados en la cadena de DNA del virus y la obligan a terminar. Al surgir resistencia por mutaciones en diversos puntos del gen de la transcriptasa inversa, se induce la escisión fosforolítica del análogo nucleosídico incorporado, que termina la cadena.

HETERORRESISTENCIA Y CUASI-ESPECIE VIRAL. Se dice que surge heterorresistencia cuando un subgrupo de la población microbiana total es resistente, a pesar de que esta población sea considerada como susceptible en diversas investigaciones. Se espera que una subclona que tiene modificaciones en los genes que codifican la resistencia a medicamentos refleje los índices de mutación normales, que se producen entre 10^{-6} y 10^{-5} colonias.

En las bacterias se ha descrito la heterorresistencia especialmente en el caso de la vancomicina en *Staphylococcus aureus*, la vancomicina en el caso de *Enterococcus faecium*, la colistina en el *Acinetobacter baunannii-calcoaceticus*, la rifampicina, la isoniazida y la estreptomicina en caso de *M. tuberculosis*, y la penicilina en el caso de *Streptococcus pneumoniae*. En individuos con estafilococos y *M. tuberculosis* heterorresistentes ocurren mayores índices de ineficacia terapéutica y mortalidad. En el caso de los hongos, se ha descrito heterorresistencia que culmina en ineficacia clínica con el fluconazol, en microorganismos como *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*.

En los virus, la copia (réplica) se debe más a errores que a la duplicación de bacterias y hongos. La evolución viral bajo la presión medicamentosa e inmunitaria es relativamente fácil y origina frecuentemente variantes o cuasi-especies que pueden contener subpoblaciones farmacorresistentes; a la situación anterior no se le denomina heterorresistencia, pero el principio es el mismo que el descrito en el caso de bacterias y hongos. Esta cuasi-especie minoritaria, resistente a los fármacos antirretrovirales, ocasiona ineficacia al tratamiento con estos últimos fármacos.

BASES EVOLUTIVAS DE APARICIÓN DE RESISTENCIA

DESARROLLO DE RESISTENCIA POR MEDIO DE SELECCIÓN MUTACIONAL. La mutación y la selección antibiótica del mutante resistente constituyen las bases moleculares de la resistencia en el caso de muchas bacterias, virus y hongos. Las mutaciones pueden acaecer en el gen que codifica:

- La proteína "destinataria" o efectora al alterar su estructura de tal manera que ya no se une al fármaco.
- Una proteína que intervenga en el transporte del medicamento.
- Una proteína importante para la activación o la inactivación del fármaco.
- Un gen regulador o promotor que altere la expresión de la molécula efectora, una proteína de transporte o una enzima inactivadora.

Las mutaciones no son causadas por exposición a fármacos; son fenómenos al azar que confieren una ventaja de supervivencia al estar presente un medicamento. Es posible que cualquier gran población de bacterias farmacosusceptibles contenga raros mutantes que son levemente menos susceptibles que el microorganismo original. Sin embargo, las estrategias con dosis subóptimas originan la destrucción selectiva de una población más susceptible, lo que origina la proliferación de microorganismos resistentes.

En algunos casos la mutación monofásica origina resistencia en alto grado. Sin embargo, en otras circunstancias, la aparición seriada de más de una mutación originará resistencia clínicamente importante. Como ejemplo, la combinación de pirimetamina y sulfadoxina inhibe la vía de biosíntesis del ácido fólico de *Plasmodium falciparum*, a través de la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR, *dihydrofolate reductase*), por parte de la pirimetamina, y por inhibición de la dihidropteroato sintetasa (DHPS, *dihydropteroate synthetase*) por parte de la sulfadoxina. La resistencia clínicamente significativa ocurre cuando hay una sola mutación puntual en el gen de *DHPS* acompañada (como mínimo) de una mutación doble del gen *DHFR*.

FENOTIPOS HIPERMUTABLES. Proteger a la información genética para evitar su desintegración y también conservar flexibilidad suficiente para que se produzcan cambios genéticos que culminen en la adaptación al entorno son factores esenciales para la vida; todo lo anterior se logra más bien por la inserción del par exacto de bases por acción de la DNA polimerasa III, lectura de pruebas por la polimerasa y la copia posduplicativa. El desarrollo de un defecto en cualesquiera de los mecanismos de reparación mencionados originará mutaciones en muchos genes; los microorganismos en cuestión reciben el nombre de *fenotipos mutadores (Mut)* y pueden incluir mutaciones en los genes que ocasionan resistencia a antibióticos.

La selección de segundo orden de alelos hipermutables (mutadores) basada en alteraciones de los genes de reparación de DNA participa en la aparición de cepas con resistencia a múltiples fármacos del genotipo Beijing de *M. tuberculosis*.

RESISTENCIA POR ADQUISICIÓN EXTERNA DE ELEMENTOS GENÉTICOS. La resistencia farmacológica se puede adquirir por mutación y selección con el paso del rasgo *en sentido vertical* a la descendencia microbiana. Para que los dos fenómenos se logren plenamente y generen resistencia, la mutación no debe ser mortal ni alterar considerablemente la virulencia. Para que se transmita el rasgo, el mutante original o su descendencia también deben diseminarse y duplicarse.

Muy a menudo la resistencia farmacológica es adquirida por *transferencia horizontal* de los factores determinantes de la misma, que provienen de un microorganismo donante, a menudo de otra especie bacteriana por fenómenos como *transducción*, *transformación* y *conjugación*. La resistencia adquirida por transferencia horizontal se disemina de manera rápida y amplia por propagación clonal de la cepa resistente o por transferencias ulteriores a otras cepas receptoras susceptibles. La transferencia horizontal de resistencia brinda algunas ventajas en comparación con la selección mutacional. Se evita la mutación letal de un gen esencial; el nivel de resistencia suele ser mayor; el gen que aún puede ser transmitido en sentido vertical es movilizado y amplificado rápidamente dentro de una población por transferencia a células susceptibles; es posible eliminar el gen de resistencia cuando ya no brinda alguna ventaja selectiva.

TRANSFERENCIA GÉNICA HORIZONTAL. La transferencia horizontal de genes de resistencia es facilitada por elementos genéticos móviles que incluyen plásmidos y fagos transductores. En el proceso también participan otros elementos móviles como son los transposables, los integrones y los dominios génicos. Los *elementos transposables* son de tres tipos generales: secuencias para inserción, transposones y fagos transposables. En lo que toca a la resistencia son importantes únicamente las secuencias de inserción y los transposones.

Las *secuencias de inserción* son segmentos cortos de DNA que codifican funciones enzimáticas (como las transposasas y resolvasas) con recombinaciones topoespecíficas con secuencias de repetición invertidas en uno u otro extremos. Se copian a sí mismas y se insertan a sí mismas dentro de un cromosoma o plásmido. Las secuencias de inserción no codifican resistencia, pero pueden actuar en sitios para integración de otros elementos que la codifican (como plásmidos o transposones). Los *transposones* son secuencias de inserción que también codifican otras funciones, y de ellas una puede ser la resistencia a fármacos. Los transposones se desplazan entre el cromosoma y el plásmido, razón por la cual el gen de resistencia puede "ser arrastrado" con un elemento transferible fuera del hospedador y de ahí al receptor. Los transposones son elementos móviles que se separan y se integran en el DNA del plásmido o genoma bacteriano. Los *integrones* no son móviles formalmente y no se copian a sí mismos pero pueden codificar una integrasa, y así aportar un sitio específico en el cual se integren las secuencias del gen móvil. Las *secuencias génicas* codifican determinantes de resistencia que por lo común no poseen un promotor, con una secuencia de repetición anterógrada. La integrasa reconoce esta secuencia de repetición y dirige la inserción de la secuencia génica en una posición por detrás de un promotor potente que aparece en el integrón. Estos últimos pueden estar situados dentro de los transposones o en plásmidos, por consiguiente son movilizables o se sitúan en el cromosoma.

La *transducción* es la adquisición de DNA bacteriano de un *fago* (virus que se propaga dentro de las bacterias) que posee DNA incorporado proveniente de alguna bacteria hospedadora anterior, dentro de su cubierta proteínica externa. Si el DNA incluye un gen de resistencia a fármacos, la bacteria recién infectada puede adquirir resistencia. La transducción es particularmente importante en la transferencia de resistencia a antibióticos de una a otra cepa de *S. aureus*. La *transformación* es la captación y la incorporación dentro del genoma del hospedador por medio de la recombinación homóloga de DNA libre liberado en el entorno por otras bacterias. La transformación es la base molecular de la resistencia a la penicilina en neumococos y *Neisseria*. La *conjugación* es la transferencia génica por contacto directo intercelular a través de un pelo o puente sexual. El mecanismo en cuestión es importante para la difusión de la resistencia a antibióticos, porque es posible transferir en un solo episodio genes de resistencia múltiple. Probablemente la conjugación con intercambio genético entre microorganismos no patógenos y los patógenos acaece en el tubo digestivo de humanos y animales. Es poca la eficiencia de la transferencia; sin embargo, los antibióticos ejercen una presión selectiva potente que permite la aparición de la cepa resistente. La transferencia genética por conjugación es frecuente en bacilos gramnegativos y se confiere resistencia a un microorganismo susceptible en un solo episodio. Los enterococos también contienen distintos plásmidos de conjugación de huéspedes diversos que participan en la transferencia y propagación de genes de resistencia en microorganismos grampositivos.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

49 capítulo Quimioterapia del paludismo

El paludismo (o malaria) afecta a cerca de 250 millones de personas al año y causa prácticamente 900 000 muertes. La causa de la enfermedad es la infección con protozoos unicelulares del género *Plasmodium*. Se sabe que cinco especies de *Plasmodium* afectan a los humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, y *P. knowlesi. P. falciparum* y *P. vivax* causan la mayor parte de las infecciones palúdicas a nivel mundial. *P. falciparum* produce la mayor proporción de casos de paludismo en países subsaharianos de África y ocasiona la forma más grave de la enfermedad. *P. vivax* explica la mitad de los casos de paludismo en el sudeste asiático y > 80% de las infecciones palúdicas en América.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN PALÚDICA

El mosquito hembra (*Anofelinos*) infectado por *Plasmodium* introduce a través de su picadura, en la dermis y el torrente sanguíneo, a los esporozoítos del parásito, que son los elementos causantes de la infección. En término de minutos, los esporozoítos llegan al hígado, en donde infectan los hepatocitos por fenómenos mediados por receptores de la superficie celular. Este proceso inicia el *periodo sintomático prepatente* o *fase exoeritrocítica de la infección*, que típicamente dura cerca de una semana.

Durante tal periodo, los parásitos pasan por una fase de réplica asexual dentro de los hepatocitos y así se generan los *esquizontes* de la fase hepática. Al romperse los hepatocitos infectados, miles de *merozoítos* se liberan al torrente sanguíneo e infectan a los eritrocitos. Después de la fase exoeritrocítica inicial, *P. falciparum* y *P. malariae* abandonan el hígado. Sin embargo, *P. vivax* y *P. ovale* causan una infección hepatocítica latente, con una forma inactiva del parásito, conocida como *hipnozoíto*, que reinicia el cuadro sintomático después de que se identifican y tratan los síntomas iniciales del paludismo. Las formas eritrocíticas no restablecen la infección de los hepatocitos. La transmisión de los parásitos palúdicos en personas se conserva en poblaciones humanas por la persistencia de los hipnozoítos (en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, meses a años); por variación antigénica de *P. falciparum* (probablemente meses) y por el mismo fenómeno (supuesto) con *P. malariae* (puede durar incluso decenios).

Las *etapas eritrocíticas asexuales* de los parásitos de paludismo son las que generan las manifestaciones clínicas de la enfermedad; este segmento del ciclo de vida del *Plasmodium* comienza con la identificación de los eritrocitos por los merozoítos, mediada por receptores de superficie celular, a la que sigue la penetración de dichas células sanguíneas.

Una vez dentro del eritrocito, el merozoíto asume la forma anular y se transforma en un trofozoíto que madura hasta convertirse en el esquizonte de la fase hemática, de división asexual. Una vez que los esquizontes rompen el eritrocito infectado liberan ocho a 32 merozoítos que infectarán los eritrocitos cercanos en un nuevo ciclo. El ciclo de réplica eritrocítica dura 24 h (en el caso de *P. knowlesi*), 48 h en lo que se refiere a *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, y 72 h (en el caso de *P. malariae)*. Casi todos los merozoítos invasores terminan por transformarse en esquizontes, pero una proporción pequeña se transforma en gametocitos, que es la forma del parásito que infecta a mosquitos. El mosquito ingiere los gametocitos y los lleva al mesointestino durante la ingestión de sangre infectada, y en ese sitio se transforman en gametos que se fertilizan hasta tornarse cigotos. Estos últimos maduran hasta la forma de ovocinetos que penetran en la pared del mesointestino del mosquito y se transforman en ovoquistes. En el ovoquiste se suceden innumerables rondas de réplica asexual hasta generar esporozoítos en un plazo de 10 a 14 días. Los esporozoítos totalmente desarrollados se rompen de los ovoquistes e invaden las glándulas salivales del mosquito; en ese momento inician una nueva infección durante la ingestión ulterior de sangre por parte del insecto (figura 49-1).

P. falciparum posee una familia de proteínas fijadoras que reconocen diversas moléculas de células hospedadoras; invade todas las etapas de los eritrocitos y con ello logra una parasitemia importante. *P. vivax* se une selectivamente a la proteína del receptor quimiocínico de Duffy y también a proteínas específicas de reticulocitos. *P. falciparum* ensambla proteínas de citoadherencia (PfEMP1, codificadas por una familia de genes *var* muy variable), para formar estructuras llamadas prominencias que son presentadas en la superficie eritrocítica. Dichas prominencias permiten al eritrocito parasitado por *P. falciparum* fijarse al endotelio vascular poscapilar y así evitar que el bazo los elimine, por lo que el parásito prolifera en un microentorno con poco O_2 y abundante CO_2.

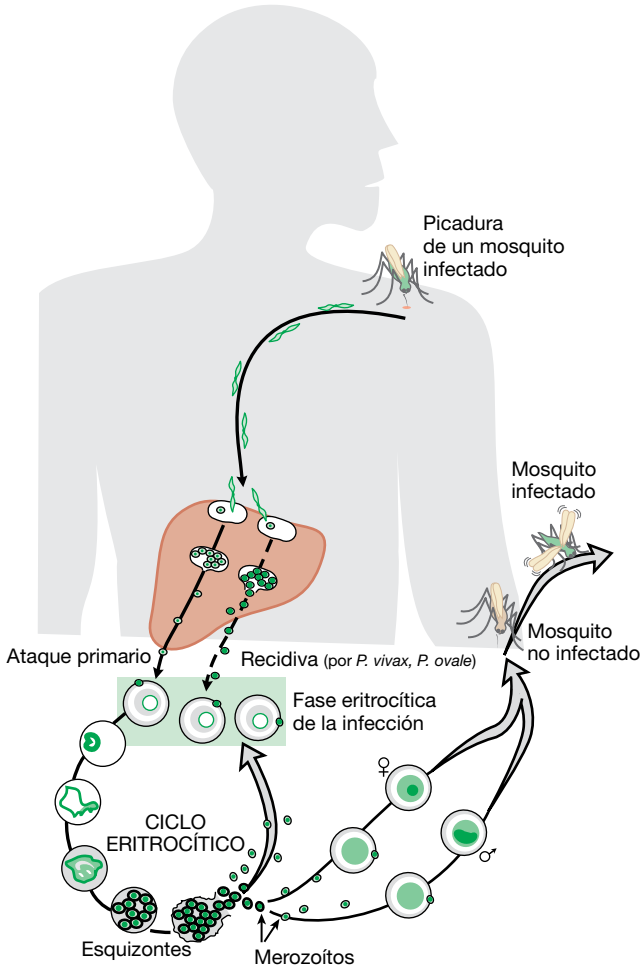


Figura 49-1 *Ciclo vital de los parásitos de paludismo.*

Los signos y síntomas cardinales del paludismo son fiebres en picos, escalofríos, cefalea, mialgias, malestar general y manifestaciones del tubo digestivo. El cuadro clínico de la enfermedad se señala en detalle en el capítulo 49 de la 12a. edición del texto original.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

Las diversas etapas del ciclo vital del parásito del paludismo en los humanos difieren en su sensibilidad a fármacos. Sobre tal base, los fármacos antipalúdicos se clasifican de acuerdo con sus actividades durante dicho ciclo vital y también por el empleo pretendido, es decir, como farmacoprofilaxis o tratamiento. Las actividades diversas de los antipalúdicos permiten hacer algunas generalizaciones.

La primera generalización se refiere a la farmacoprofilaxis: *debido a que ningún antimalárico destruye los esporozoítos no es posible en realidad evitar la infección; los medicamentos únicamente evitan el desarrollo del paludismo sintomático causado por las formas eritrocíticas asexuales.*

La segunda generalización se refiere al tratamiento de una infección establecida: *ningún antipalúdico solo es eficaz contra todas las etapas hepática e intraeritrocítica del ciclo vital, que pueden coexistir en el mismo paciente. Por ello, a veces se necesita más de un fármaco para la depuración completa de la infección por el parásito.*

Las características de la actividad clínicamente útiles pertenecen a tres categorías generales.

El primer grupo de fármacos (*artemisininas*, *cloroquina*, *mefloquina*, *quinina* y *quinidina*, *pirimetamina*, *sulfadoxina* y *tetraciclina*) no son totalmente eficaces contra las etapas primaria o hepática latentes. En vez de ello, su acción se orienta contra las fases asexuales en la sangre, que ocasionan el cuadro clínico. Estos medicamentos tratan o evitan el paludismo clínicamente sintomático.

El segundo grupo de fármacos (ejemplificados por *atovacuona* y *proguanilo*) actúan selectivamente no sólo en las formas eritrocíticas asexuales, sino también en las etapas hepáticas primarias de *P. falciparum*. Dicha actividad adicional acorta a varios días el periodo requerido para la farmacoprofilaxis después de la exposición.

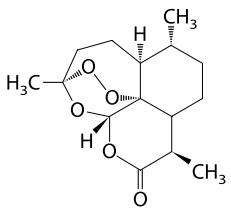
La tercera categoría en la cual está la *primaquina* sola, es eficaz contra las etapas hepáticas primaria y latente, y también contra los gametocitos. La primaquina se utiliza más a menudo para erradicar los hipnozoítos intrahepáticos de *P. vivax* y *P. ovale* que son los que originan las infecciones recidivantes.

Además de su actividad antiparasitaria, la utilidad de los antipalúdicos en la farmacoprofilaxis o el tratamiento depende de sus características farmacocinéticas y de su inocuidad. En términos generales, la quinina y la primaquina, que muestran notable toxicidad y semivida relativamente corta, se reservan para tratar la infección establecida y no se usan para farmacoprofilaxis en viajeros sanos. A diferencia de ello, la cloroquina carece relativamente de efectos farmacológicos secundarios y tiene una semivida larga, que es conveniente para los lapsos posológicos farmacoprofilácticos (en las escasas áreas que aún señalan paludismo sensible a la cloroquina) (cuadros 49-1 y 49-2).

Para facilidad de consulta, la información detallada sobre los fármacos antipalúdicos se expone en orden alfabético, de acuerdo con el nombre de cada uno.

ARTEMISININA Y DERIVADOS

La artemisinina y sus tres principales derivados semisintéticos de uso en humanos, dihidroartemisinina, artemether y artesunato, son antipalúdicos potentes y de acción rápida. Son particularmente adecuados para tratar el paludismo grave por *P. falciparum* y también son eficaces contra las etapas eritrocíticas asexuales de *P. vivax*. Con frecuencia cada vez mayor, el tratamiento corriente del paludismo incluye combinaciones con artimisinina (ACT, *artemisinin-based combination therapies*) para incrementar la eficacia terapéutica y aminorar la presión de selección por la cual surge resistencia a fármacos.



ARTEMISININA

Las artemisininas disminuyen significativamente el número de parásitos, con una reducción 4-$\log_{10}$ en la población de plasmodios por cada ciclo de 48 h de invasión intraeritrocítica, réplica y expulsión. Se necesitan solamente tres a cuatro ciclos de tratamiento (seis a ocho días) para eliminar todos los parásitos de la sangre. Como aspecto adicional, las artemisininas poseen alguna actividad gametocitocida, lo cual hace que disminuya la transmisión del parásito del paludismo.

Mecanismo de acción. La actividad de la artemisinina y derivados al parecer es consecuencia del desdoblamiento del enlace peróxido del fármaco por el hem-hierro reducido, dentro de la vacuola digestiva fuertemente ácida (DV, *digestive vacuole*) del parásito, conforme digiere hemoglobina. No hay certidumbre del sitio de acción de los supuestos hem-aductos tóxicos. Como aspecto adicional, a su vez la artemisinina activada generaría radicales libres que alquilan y oxidan macromoléculas en el parásito.

Absorción, distribución metabolismo y excreción. Las artemisininas semisintéticas fueron sintetizadas para usar por vía oral (dihidroartemisinina, artesunato y artemether), intramuscular (artesunato y artemether), intravenosa (artesunato) y rectal (artesunato). La biodisponibilidad después de una dosis por vía oral típicamente es ≤ 30%. Con rapidez, en el caso de las artemisininas, se alcanzan niveles séricos máximos y en término de 2 a 6 h con el artemether intramuscular. El artesunato y el artemether se unen muy poco a proteínas plasmáticas, lo cual se produce en un nivel de 43 a 82%; los derivados de este tipo se metabolizan extensamente y se transforman en dehidroartemisinina que posee una semivida plasmática de 1 a 2 h. La biodisponibilidad después de aplicación rectal es muy variable de un paciente a otro. Al repetir las dosis, la artemisinina y al artesunato inducen su propio metabolismo mediado por CYP, predominantemente por medio de 2B6 de CYP y 3A4, situación que puede intensificar incluso cinco veces la depuración.

Cuadro 49-1

Regímenes para la prevención del paludismo en adultos no inmunes.

FÁRMACO	UTILIZACIÓN	DOSIS DEL ADULTO	COMENTARIOS
Atovacuona / proguanilo	Profilaxis de todas las áreas	Los comprimidos para adultos contienen 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo. Se administra por vía oral un comprimido para adulto diariamente.	Conviene comenzar el uso de los fármacos 1 a 2 días antes de viajar a zonas palúdicas. Habrá que administrar el fármaco a la misma hora todos los días, dentro de la zona palúdica, y durante 7 días después de salir de ella. El producto está contraindicado en personas con deficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). La combinación de atovacuona / proguanilo debe administrarse con alimentos o bebidas lácteas. No es recomendable para la profilaxis en niños < 5 kg de peso, embarazadas y mujeres que amamantan lactantes < 5 kg.
Doxiciclina	Profilaxis en todas las áreas	100 mg administrados por vía oral diariamente.	Comenzar 1 a 2 días antes de viajar a zonas palúdicas. Consumir el fármaco cada día a la misma hora mientras se esté en la zona palúdica y durante 4 semanas después de salir de ella. Está contraindicada en niños < 8 años de vida y en embarazadas.
Fosfato de cloroquina	Profilaxis solamente contra el paludismo sensible a cloroquina	300 mg de la base (500 mg de la sal) administrados una vez por semana.	Comenzar 1 a 2 semanas antes de viajar a zonas palúdicas. Es importante consumirlo cada semana el mismo día en tanto se está en el área palúdica y durante 4 semanas después de salir de ella. El fármaco puede exacerbar la psoriasis.
Mefloquina	Profilaxis en áreas con paludismo sensible a mefloquina	228 mg de base (250 mg de sal) administrados por vía oral una vez por semana.	Comenzar 1 a 2 semanas antes de viajar a zonas palúdicas. Consumir el fármaco el mismo día de la semana, dentro del área palúdica y durante 4 semanas después de salir de ella. Está contraindicada en personas alérgicas a la mefloquina o compuestos similares (como quinina, quinidina), y en individuos con depresión activa, antecedente de depresión, trastorno de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia y otros cuadros psicóticos mayores o convulsiones. No es recomendable en personas con anormalidades de conducción del corazón.
Primaquina	Profilaxis en viajes cortos a zonas en que hay ataque principalmente por *P. vivax*	30 mg de la base (52.6 mg de sal) administrados por vía oral diariamente.	Comenzar 1 a 2 días antes de viajar a zonas palúdicas. Consumir el fármaco a la misma hora todos los días dentro del área palúdica y durante 7 días después de salir de ella. Contraindicada en personas con deficiencia de G6PD[a] y durante el embarazo y la lactancia, salvo que el lactante amamantado tenga un nivel normal y corroborado de G6PD.
Primaquina	Fármaco para el supuesto tratamiento antirrecidivante (profilaxis terminal) para disminuir el riesgo de ella (*P. vivax, P. ovale*)	30 mg de base (52.6 mg de la sal) administrados por vía oral una vez al día durante 14 días después de salir del área palúdica.	Indicada para personas que han tenido exposición duradera a *P. vivax* y *P. ovale* o ambos. Contraindicada en personas con deficiencia de G6PD[a], durante el embarazo y durante la lactancia, salvo que el lactante amamantado tenga un nivel normal corroborado de G6PD.

(*continúa*)

Cuadro 49-1

Regímenes para la prevención del paludismo en adultos no inmunes (*continuación*).

FÁRMACO	UTILIZACIÓN	DOSIS DEL ADULTO	COMENTARIOS
Sulfato de hidroxicloroquina	Fármaco para usar en vez de la cloroquina para profilaxis solamente en áreas con paludismo sensible a cloroquina.	310 mg de base (400 mg de sal) administrados por vía oral una vez por semana.	Comenzar 1 a 2 semanas antes de viajar a zonas palúdicas. Consumirlo el mismo día de la semana dentro del área palúdica y durante 4 semanas después de salir de ella.

[a]Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Toda persona a la que se le administre primaquina debe tener un nivel normal corroborado de G6PD antes de comenzar la farmacoterapia. Los regímenes en cuestión se basan en recomendaciones de los U.S. Centers for disease Control and Prevention (CDC), pero pueden cambiar con el transcurso del tiempo. Las recomendaciones y el tratamiento asequible difieren de un país a otro en el mundo industrializado, en países en desarrollo y zonas en que el paludismo es endémico; en estas últimas es posible obtener antipalúdicos sin receta, pero los fármacos más eficaces por lo regular están controlados por organizaciones gubernamentales. Consúltese CDC Yellow Book para información actualizada e intervalos de dosificación para niños.
Con autorización de CDC Yellow Book 2014, http://www.cdc.gov/features/yellowbook/. Acceso: Agosto 23, 2013.

Usos terapéuticos. Las artemisininas, por su actividad rápida y potente contra parásitos incluso resistentes a varios fármacos, son útiles para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. Los fármacos de esta categoría por lo común no se utilizan solos, por su escasa capacidad de erradicar por completo la infección. Son productos muy eficaces cuando se combinan con otros antipalúdicos para el tratamiento de primera línea del paludismo. Es importante no utilizarlos para la farmacoprofilaxis, por su semivida corta.

Toxicidad y contraindicaciones. Las artemisininas en ratas y conejas preñadas incrementan la letalidad o el número de malformaciones de embriones en los comienzos de la fase posconceptiva. Estudios de toxicidad preclínica han identificado al cerebro (y el tronco encefálico), el hígado, la médula ósea y el feto como los principales órganos en que actúan los fármacos; sin embargo, en el tratamiento de personas con más de cinco años de vida, no hubo cambios neurológicos sistemáticos atribuibles a los fármacos. Los pacientes pueden presentar disminuciones reversibles y que dependen de la dosis, en el número de reticulocitos y neutrófilos, e incrementos en los niveles de transaminasas. Se sabe que uno de cada 3 000 pacientes muestra una reacción alérgica. Los estudios del tratamiento con artemisinina durante el primer trimestre del embarazo no han aportado datos de efectos farmacológicos secundarios en el desarrollo fetal; a pesar de ello, se recomienda no utilizar ACT para el tratamiento de niños ≤ 5 kg, o durante el primer trimestre del embarazo.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS CON ARTEMISININAS. Los regímenes actuales de combinación que son tolerados satisfactoriamente por adultos y niños ≥ 5 kg comprenden: artemether/lumefantrina, artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina y dihidroartemisinina-piperaquina.

La ***lumefantrina*** comparte semejanzas estructurales con mefloquina y halofantrina, que son arilamino-alcoholes y se les combina con artemether; tal combinación es muy eficaz para el tratamiento del paludismo no complicado y es el antipalúdico de primera línea más usado en toda África. Las propiedades farmacocinéticas de la lumefantrina comprenden un gran volumen aparente de distribución y una semivida de depuración terminal de cuatro a cinco días. Se recomienda consumir el fármaco con una comida alta en grasas, porque tal situación mejora notablemente su absorción. Se ha aprobado una presentación dispersable y endulzada de artemether-lumefantrina para el tratamiento de niños.

La ***amodiaquina*** es un congénere de la cloroquina que ya no se recomienda en Estados Unidos para la farmacoprofilaxis del paludismo por *P. falciparum*, por sus efectos tóxicos (en hígado y agranulocitosis), que, en términos generales, se vincularon con su empleo como profiláctico. La amodiaquina es transformada rápidamente por CYP hepático en monodesetil-amodiaquina, metabolito que conserva notable actividad antipalúdica, tiene una semivida plasmática de nueve a 18 días y alcanza una concentración máxima cercana a 500 nM 2 h después de su administración. Por el contrario, la amodiaquina tiene una semivida cercana a 3 h, y alcanza una concentración máxima de 25 nM, aproximadamente, en término de 30 min de administración por vía oral. Los índices de depuración de amodiaquina varían de una persona a otra, de 78 a 943 ml/min/kg.

La ***piperaquina*** es un compuesto bisquinolínico potente y bien tolerado que guarda semejanza estructural con la cloroquina. La piperaquina tiene un gran volumen de distribución con índices menores de excreción después de múltiples dosis. Su absorción es rápida, con $T_{máx}$ (lapso hasta alcanzar la máxima concentración) de 2 h después de una sola dosis. La piperaquina tiene semivida plasmática más larga (cinco semanas) de todos los fármacos que se combinan con ACT, lo cual también podría ser eficaz para disminuir las cifras de reinfección después del tratamiento.

La ***pironaridina*** es un antipalúdico con semejanza estructural con la amodiaquina; es tolerado de modo satisfactorio y es muy potente contra *P. falciparum* y *P. vivax* y hace que la fiebre ceda en cuestión de uno a dos días y se eliminen los parásitos en cuestión de dos a tres días.

ATOVACUONA

En Estados Unidos está disponible una combinación fija de *atuovacuona* con *clorhidrato de proguanilo* para la farmacoprofilaxis antipalúdica y para el tratamiento de paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones, en adultos y niños.

Acción antipalúdica y resistencia. La atovacuona es un análogo lipófilo de la ubiquinona, aceptor de electrones de la dihidroorotato deshidrogenasa del parásito, enzima esencial para la biosíntesis de pirimidinas en los plasmodios. La atovacuona inhibe el transporte de electrones, colapsa el potencial de membrana mitocondrial e inhibe la regeneración de la ubiquinona. El fármaco es extraordinariamente activo contra los parásitos de *P. falciparum* en la etapa asexual en la sangre y las etapas de *P. falciparum* en el hígado, pero no contra los hipnozoítos de *P. vivax* en su etapa hepática. La sinergia entre el proguanilo y la atovacuona es consecuencia de la capacidad del proguanilo no metabolizado para intensificar la toxicidad mitocondrial de la atovacuona. Es fácil que surja resistencia por *P. falciparum* con la sola atovacuona y la confieren los polimorfismos de un solo nucleótido no sinónimo en el gen de citocromo b situado en el genoma mitocondrial. La adición de proguanilo aminora de manera notable la frecuencia con que aparece la resistencia a la atovacuona. Sin embargo, una vez que aparece esta última, disminuye la sinergia del proguanilo como fármaco acompañante.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La absorción de la atovacuona es lenta y variable después de que al paciente se le administra una dosis por vía oral , y ello se debe a su lipofilia. La absorción aumenta cuando el fármaco se administra junto con una comida grasa. Más de 90% del fármaco se fija a la proteína plasmática; los niveles en líquido cefalorraquídeo son < 1% de los correspondientes al plasma. Los perfiles de la concentración del fármaco, comparada con el tiempo, suelen indicar un doble pico. El primero se localiza de una a ocho horas; el segundo de uno a cuatro días después del consumo de una sola dosis; tal perfil sugiere la intervención de la circulación enterohepática. En caso de no usar un segundo fármaco que induzca CYP, los humanos no metabolizan en grado importante la atovacuona. El medicamento se excreta por la bilis y > 94% de él se recupera en su forma original, en las heces. Se ha notificado que la semivida de depuración de atovacuona desde el plasma es de dos a tres días en adultos y de uno a dos días en niños.

Usos terapéuticos. El comprimido que contiene una dosis fija de 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo por vía oral, es muy eficaz e inocuo en un régimen de tres días para tratar los ataques leves o moderados de *P. falciparum*, resistente a cloroquina o a sulfadoxina-pirimetamina. El mismo régimen, seguido de un ciclo de primaquina, es eficaz para tratar el paludismo por *P. vivax.* Los compuestos corrientes para la farmacoprofilaxis del paludismo son la atovacuona-proguanilo. Es escasa la experiencia para evitar el paludismo que no depende de *P. falciparum.* Puede desarrollarse la infección por *P. vivax* una vez que se interrumpe el uso del fármaco, lo cual denota la actividad imperfecta contra las etapas exoeritrocíticas de dicho plasmodio.

Toxicidad. La atovacuona puede ocasionar reacciones adversas (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, erupciones) que obligan a interrumpir su uso. El vómito y la diarrea pueden aminorar la absorción del medicamento, y en consecuencia, habrá ineficacia terapéutica. Sin embargo, la nueva administración del fármaco en término de una hora de haber ocurrido el vómito puede ser eficaz aún, en sujetos con paludismo por *P. falciparum.* En ocasiones, la atovacuona origina incrementos transitorios de los niveles de transaminasa sérica o amilasa.

Precauciones y contraindicaciones. En términos generales, se considera que la atovacuona es inocua, pero se necesitan más datos y valoraciones en niños < 11 kg, embarazadas y madres que amamantan. La atovacuona puede competir con algunos fármacos para fijarse a proteínas plasmáticas y la administración junto con la rifampicina, inductor potente del metabolismo medicamentoso mediado por CYP, aminora sustancialmente los niveles plasmáticos de atovacuona, en tanto que este último fármaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de rifampicina. La administración conjunta con tetraciclina se acompaña de una reducción de 40% de la concentración plasmática de atovacuona.

DIAMINOPIRIMIDINAS

La *sulfadoxina-pirimetadina* constituyó el tratamiento primario del paludismo por *P. falciparum* no complicado, en particular contra la cepas resistentes a la cloroquina. Ante el problema de la resistencia muy extensa no se recomienda tal combinación para tratar el paludismo sin complicaciones.

Acción antipalúdica y resistencia. La pirimetamina es un *esquizonticida* sanguíneo de acción lenta, con efectos antipalúdicos *in vivo* que son consecuencia de la inhibición de la *biosíntesis del ácido fólico* en *Plasmodium*, semejante a la acción del proguanilo. La eficacia de la pirimetamina contra las formas hepáticas de *P. falciparum* es menor que la del proguanilo, y en dosis terapéuticas, ella no erradica los hipnozoítos de *P. vivax*, ni los gametocitos de cualquier especie de *Plasmodium*. Incrementa el número de gametocitos maduros infectantes y circulantes de *P. falciparum* y quizá culmina en una cifra mayor de transmisión del paciente a los mosquitos durante el periodo del tratamiento.

La sinergia de la pirimetamina y las sulfonamidas o sulfonas es consecuencia de la inhibición de dos fases metabólicas en la biosíntesis de ácido fólico en el parásito:

- La utilización del ácido *p*-aminobenzoico para la síntesis de ácido dihidropteroico, catalizada por la dihidropteroato sintasa e inhibida por las sulfonamidas.
- La reducción del dihidrofolato hasta la forma de tetrahidrofolato, reacción catalizada por la dihidrofolato reductasa e inhibida por la pirimetamina (figura 52-2).

El ácido *p*-aminobenzoico o el ácido fólico de los alimentos puede afectar la respuesta terapéutica a los antifolatos. La resistencia a la pirimetamina ha surgido en regiones con uso duradero y excesivo del fármaco; se atribuye a mutaciones en la dihidrofolato reductasa que disminuyeron la actividad de unión de la pirimetamina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La pirimetamina por vía oral se absorbe en forma lenta pero completa y alcanza niveles plasmáticos máximos en un lapso de 2 a 6 h. El compuesto se distribuye en forma significativa en los tejidos y cerca de 90% de él se fija a las proteínas plasmáticas. La pirimetamina es eliminada lentamente del plasma con una semivida de 85 a 100 h. Las concentraciones que suprimen las cepas reactivas de *Plasmodium* permanecen en la sangre durante unas dos semanas. El fármaco también se incorpora a la leche de madres que amamantan.

Usos terapéuticos. No se recomienda más el uso de pirimetamina-sulfadoxina para tratar paludismo no complicado ni para la farmacoprofilaxis, por la resistencia al medicamento. Sin embargo, en personas que viven en zonas con paludismo endémico, algunos autores aún recomiendan su uso para el tratamiento preventivo e intermitente de la enfermedad durante el embarazo.

Toxicidad, precauciones y contraindicaciones. Las dosis antipalúdicas de la pirimetamina sola ocasionan mínima toxicidad, salvo erupciones cutáneas ocasionales y disminución de la hematopoyesis. Las dosis excesivas pueden originar anemia megaloblástica similar a la causada por deficiencia de folato, que mejora fácilmente después de interrumpir el uso del fármaco o con la administración de ácido folínico. El fármaco en dosis elevadas es teratógeno en animales; en humanos la combinación afín de trimetoprima-sulfametoxazol puede ocasionar defectos congénitos.

Las sulfonamidas o las sulfonas y no la pirimetamina, por lo común causan efectos farmacológicos secundarios cuando se administran en combinación con otros productos antifolato. La combinación de pirimetamina y sulfadoxina origina reacciones cutáneas graves y a veces mortales, como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. También se le ha vinculado con reacciones del tipo de la enfermedad del suero, urticaria, dermatitis exfoliativa y hepatitis. La pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en personas que han tenido reacciones a sulfonamidas, en mujeres que amamantan y en lactantes < 2 meses de vida. En ocasiones la administración de una combinación de pirimetamina y dapsona, que no se comercializa en Estados Unidos, ha ocasionado agranulocitosis.

PROGUANILO

La actividad antipalúdica del proguanilo (cloroguanida) se atribuye a cicloguanilo, un metabolito triacínico cíclico (con semejanza estructural con la pirimetamina) e inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa, elemento bifuncional del plasmodio, indispensable para que el parásito sintetice *de novo* purina y pirimidina.

Acción antipalúdica y resistencia. En el paludismo por *P. falciparum* farmacosensible, el proguanilo es activo contra las etapas primarias en el hígado y las eritrocíticas asexuales, y con ello controla de manera adecuada el ataque agudo y por lo regular erradica la infección. El proguanilo también es activo contra el paludismo agudo por *P. vivax*, pero dado que no modifica las etapas tisulares latentes de dicho plasmodio, pueden surgir recidivas una vez que se interrumpe el uso del medicamento. El tratamiento con proguanilo no destruye los gametocitos, pero los ovocitos en el intestino del mosquito no presentan desarrollo normal.

El cicloguanilo inhibe de manera selectiva el conjunto bifuncional dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa de los plasmodios sensibles, con lo cual se inhibe la síntesis de DNA y hay depleción de los cofactores de folato. Se ha identificado que una serie de cambios de aminoácidos cerca del sitio de fijación de la dihidrofolato reductasa origina resistencia al cicloguanilo, la pirimetamina o ambos productos. No se necesita la presencia de la dihidrofolato reductasa de *Plasmodium* para que exista la actividad antipalúdica intrínseca de proguanilo o cloroproguanilo; sin embargo, se desconoce el esquema molecular de esta actividad alternativa. El proguanilo intensifica la acción colapsante del

potencial de la membrana mitocondrial de la atovacuona contra *P. falciparum*, pero no presenta tal actividad intrínsecamente. A diferencia del cicloguanilo, no se ha corroborado con detalle la resistencia al fármaco original, proguanilo, solo o en combinación con atovacuona.

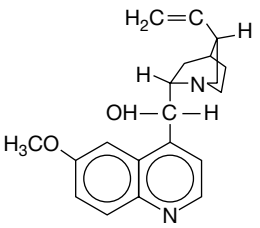
Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El proguanilo es absorbido de forma lenta pero adecuada desde el tubo digestivo. Después de la administración de una sola dosis por vía oral se logran concentraciones plasmáticas máximas en un lapso de 5 h. La semivida media de depuración plasmática es cercana a 180 a 200 h o más larga. El metabolismo y la activación del medicamento entraña la participación de la subfamilia CYP2C; cerca de 3% de sujetos caucásicos presentan deficiencia en este fenotipo de oxidación, en contraste con 20%, aproximadamente, de asiáticos y kenianos. El proguanilo es oxidado hasta la aparición de dos metabolitos mayores que son el cicloguanilo y una 4-clorofenil biguanida. Al seguir un régimen con dosis diarias de 200 mg, los niveles plasmáticos del cicloguanilo en metabolizadores extensos rebasan los límites terapéuticos, en tanto que los niveles del mismo fármaco en metabolizadores lentos o deficientes no lo rebasan. El propio proguanilo no se acumula en grado apreciable en los tejidos durante su administración por tiempo prolongado, salvo en los eritrocitos, en los que su concentración es tres veces mayor, aproximadamente, que la que existe en plasma. En los seres humanos se excretan por la orina en la forma de fármaco original o como metabolito activo, 40 a 60% del proguanilo absorbido.

Usos terapéuticos. El proguanilo como fármaco único no se distribuye en Estados Unidos, pero se ha administrado y recetado como fármaco profiláctico en Inglaterra y Europa para personas que viajan a zonas palúdicas de África. Aparecen rápidamente subespecies de *P. falciparum* resistente al proguanilo en áreas en que se usa exclusivamente el fármaco, pero las infecciones a pesar del tratamiento pueden ser resultado de la conversión deficiente de proguanilo en su metabolito antipalúdico activo. El fármaco es eficaz y tolerado satisfactoriamente en combinación con la atovacuona, y se administra una vez al día durante tres días para combatir cepas farmacorresistentes de *P. falciparum* o *P. vivax* (consúltese la sección sobre atovacuonas). Si se usan proguanilo o atovacuona solos, fácilmente se desarrolla resistencia clínica por parte de *P. falciparum*; a pesar de ello, pocas veces surge tal fenómeno con la combinación de los dos medicamentos, salvo que desde el comienzo la cepa hubiera sido resistente a la atovacuona.

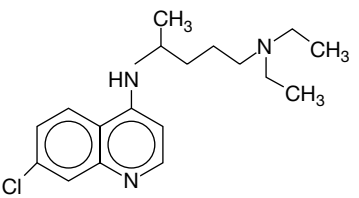
Toxicidad y efectos adversos. Con las dosis farmacoprofilácticas de 200 a 300 mg al día, el proguanilo ocasiona relativamente pocas reacciones adversas, salvo náusea y diarrea ocasionales. Dosis elevadas (≥ 1 g al día) pueden ocasionar vómito, dolor abdominal, diarrea, hematuria y el desarrollo transitorio de células epiteliales y cilindros en la orina. Ha habido casos en que durante > 2 semanas se consumieron dosis incluso de 700 mg dos veces al día, sin originar efectos farmacológicos secundarios graves. El proguanilo es inocuo para usar en embarazadas; es notablemente seguro si se usa junto con otros antipalúdicos.

QUINOLINAS Y COMPUESTOS SIMILARES

La quinina es el principal alcaloide de la quina, que se extrae del árbol de igual nombre de América del Sur y del polvo de su corteza. La quinina y muchos derivados han sido los elementos fundamentales para el tratamiento antipalúdico durante 400 años. El análisis de estructura/actividad de los alcaloides de la quina sentó las bases para la identificación de antipalúdicos más recientes como la mefloquina.



QUININA



CLOROQUINA

ACCIÓN ANTIPALÚDICA. Los plasmodios en su fase asexual se reproducen abundantemente en los eritrocitos del huésped al digerir la hemoglobina, situación en que se generan radicales libres y hem fijado a hierro, como productos secundarios altamente reactivos. El hem es secuestrado en la forma de un pigmento químicamente inerte, insoluble del plasmodio, llamado *hemozoína*. Las quinolinas interfieren en el secuestro del hem. Se piensa que el hecho de que el hem y los complejos fármacos/hem no se inactiven, destruye los parásitos por medio del daño oxidativo a sus membranas u otras biomoléculas de importancia fundamental.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

La cloroquina, una base débil, se concentra en las vacuolas digestivas altamente ácidas de *Plasmodium* susceptibles, sitios donde se fija al hem e impide su secuestro. La hidroxicloroquina en la cual hay β-hidroxilación de uno de los sustituyentes *N*-etilo de la cloroquina, esencialmente equivale a esta última contra el paludismo por *P. falciparum.*

Resistencia. En la actualidad es frecuente identificar la resistencia de las formas asexuales eritrocíticas de *P. falciparum* a quinolinas antipalúdicas, en particular a la cloroquina (figura 49-2). La resistencia a ese fármaco es consecuencia de mutaciones en el gen polimórfico *pfcrt* (*pfcrt*, siglas para el transportador de resistencia de *P. falciparum*, a cloroquina), que codifica un supuesto transportador que reside en la membrana de la vacuola digestiva ácida, el sitio de degradación de la hemoglobina y la acción de la cloroquina. Además de PfCRT, el transportador de P-glucoproteína codificado por *pfmdr1* y otros transportadores que incluyen PfMRP, puede intervenir con una actividad moduladora en la resistencia a la cloroquina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La cloroquina se absorbe satisfactoriamente del tubo digestivo, y con rapidez de sitios intramusculares y subcutáneos. El fármaco es secuestrado extensamente en los tejidos, en particular

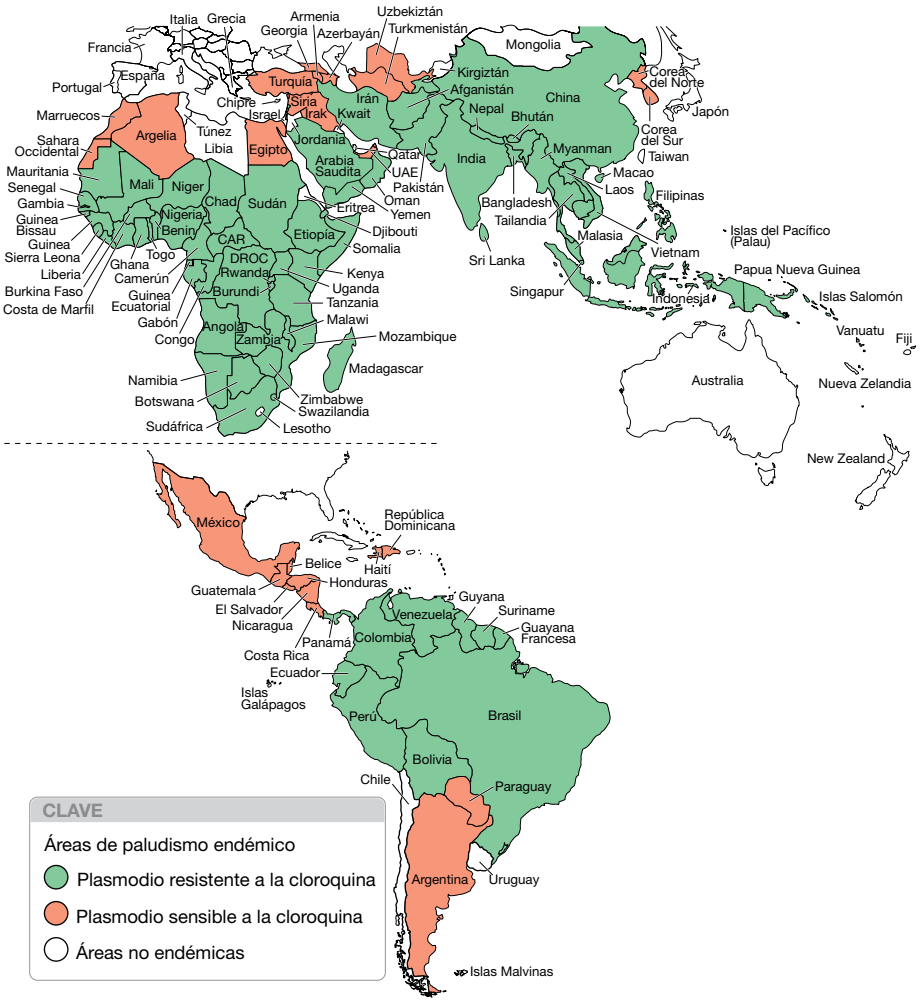


Figura 49-2 *Países en que el paludismo es endémico en América (esquema inferior) y en África, Oriente Medio, Asia y el Pacífico del sur (esquema superior), 2007.* Abreviaturas: CAR, República Centroafricana; DCOR, República Democrática del Congo; UAE, Emiratos Árabes Unidos. (Reproducida con autorización de Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008, Figura 203-2, p. 1282. Copyright © 2008 por McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.)

en hígado, bazo, riñones, pulmones y en menor magnitud, encéfalo y médula espinal. La cloroquina se une en forma moderada (60%) a las proteínas plasmáticas y se transforma, por intervención de CYP hepático, en dos metabolitos activos: la desetilcloroquina y la bisdesetilcloroquina. La depuración de cloroquina a través de riñones representa, en promedio, la mitad de su depuración sistémica total. La cloroquina y la desetilcloroquina intactas comprenden > 50 y 25% de los productos farmacológicos en orina, respectivamente, y su excreción en riñones aumenta con la acidificación de la orina. Para evitar posibles efectos farmacológicos letales, la cloroquina parenteral se aplica en forma lenta por goteo intravenoso constante o en pequeñas fracciones por las vías subcutánea o intramuscular. Dicho fármaco es mucho más seguro después de ser administrado por vía oral, porque hay un igualamiento bastante íntimo entre las velocidades de absorción y de distribución. Los niveles máximos en plasma se alcanzan cerca de 3 a 5 h. La semivida de la cloroquina aumenta de días a semanas conforme disminuyen los niveles plasmáticos. La semivida terminal varía de 30 a 60 días y es posible identificar restos del medicamento en la orina años después de realizado un régimen terapéutico.

Usos terapéuticos. La cloroquina es extraordinariamente eficaz contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* y cepas de *P. falciparum* sensibles a ella. En el caso de infecciones causadas por *P. ovale* y *P. malariae,* sigue siendo el fármaco más indicado para farmacoprofilaxis y tratamiento. En el caso de *P. falciparum*, la cloroquina ha sido sustituida en gran medida por las combinaciones de artemisininas.

La utilidad de la cloroquina ha disminuido en casi todas las regiones palúdicas endémicas del mundo por la propagación de *P. falciparum* resistente a dicho fármaco. Salvo en áreas en que se ha notificado la presencia de cepas resistentes de *P. vivax*, la cloroquina sigue siendo muy eficaz en la farmacoprofilaxis y en el tratamiento de ataques agudos de paludismo causados por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae.* La cloroquina no posee actividad contra las etapas eritrocíticas primarias o latentes del parásito. Para evitar recidivas de infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* se puede administrar la primaquina junto con cloroquina o después de que el paciente abandone un área endémica. Con cloroquina se controlan rápidamente los síntomas clínicos y la parasitemia de los ataques palúdicos agudos. Casi todos los enfermos quedan completamente afebriles en término de 24 a 48 h después de recibir dosis terapéuticas. Si los enfermos no mejoran en el segundo día de recibir cloroquina, habrá que sospechar que tienen cepas resistentes y emprender la administración de quinina, además de tetraciclina o doxiciclina, combinaciones de atovacuona-proguanilo, artemether-lumefantrina o mefloquina en caso de no contar con los demás fármacos. En niños comatosos se absorbe satisfactoriamente la cloroquina y es eficaz si se administra por una sonda nasogástrica. En los cuadros 49-1 y 49-2 se aporta información sobre los regímenes posológicos con cloroquina recomendados para farmacoprofilaxis y terapéutica. Dicho fármaco y sus análogos también se utilizan para tratar algunos cuadros no palúdicos, incluida la amebosis hepática.

Toxicidad y efectos secundarios. La cloroquina en dosis adecuada y en lapsos recomendados totales es muy segura. Sin embargo, su margen de inocuidad es estrecho y una sola dosis de 30 mg/kg puede ser mortal. Se desarrolla con mayor frecuencia la toxicidad aguda de tal fármaco cuando se administran dosis terapéuticas elevadas con demasiada rapidez por vía parenteral. Entre los efectos cardiovasculares están hipotensión, vasodilatación, supresión de la función del miocardio, arritmias cardiacas y finalmente paro cardiaco. Las dosis excesivas pueden ocasionar confusión, convulsiones y coma. Las dosis que rebasan los 5 g de cloroquina por vía parenteral por lo común son mortales. Medidas inmediatas como ventilación mecánica, administración de epinefrina y diazepam pueden salvar la vida.

Las dosis de cloroquina utilizadas por vía oral contra un ataque palúdico agudo pueden ocasionar perturbaciones del tubo digestivo, cefalea, alteraciones visuales y urticaria. También hay prurito, muy a menudo en personas de piel oscura. El tratamiento prolongado con dosis supresoras a veces origina reacciones adversas como cefalea, visión borrosa, diplopía, confusión, convulsiones, erupciones liquenoides en la piel, blanqueamiento del cabello, ensanchamiento del intervalo QRS y anormalidades de la onda T. Las complicaciones mencionadas por lo común desaparecen poco después de que se interrumpe el uso del medicamento. Se han señalado casos raros de hemólisis y discrasias sanguíneas. La cloroquina puede alterar el color de los lechos ungueales y las membranas mucosas; también se ha señalado que ella interfiere en la inmunogenicidad de algunas vacunas. Dosis diarias elevadas de cloroquina o hidroxicloroquina (> 250 mg) que culminan en dosis totales acumulativas de > 1 g/kg, han originado retinopatía y ototoxicidad irreversibles. Es probable que la retinopatía dependa de la acumulación del medicamento en tejidos que contienen melanina, y es posible evitarla si la dosis diaria es ≤ 250 mg. El tratamiento prolongado con dosis elevadas de cloroquina o hidroxicloroquina también puede ocasionar miopatía tóxica, cardiopatía y neuropatía periférica, reacciones que mejoran si se interrumpe lo más pronto posible el uso del fármaco. En contadas ocasiones, las perturbaciones neuropsiquiátricas, incluidos los suicidios, pueden estar relacionadas con sobredosis.

Precauciones y contraindicaciones. No es recomendable usar cloroquina para tratar personas con epilepsia o miastenia grave; si se utiliza se debe hacer con gran cautela (si es que se hace) en presencia de hepatopatía avanzada, trastornos graves del tubo digestivo, sistema nervioso o hemopatías. Las dosis deben ajustarse en casos de insuficiencia renal. En contadas ocasiones, la cloroquina origina hemólisis en personas con deficiencia de G6PD. Es importante no administrar este fármaco en pacientes con psoriasis y otros cuadros exfoliativos de la piel; tampoco se debe utilizar para tratar paludismo en individuos con porfiria cutánea tardía; no obstante, es posible usarlo en dosis menores para tratar algunas manifestaciones de esta forma de porfiria. La cloroquina inhibe la actividad de CYP2D6 y con ello interactúa con diversos fármacos. Aminora la eficacia de la vacuna contra la fiebre amarilla si se administra de forma

simultánea. Es mejor no combinarla con la mefloquina, porque aumenta el peligro de convulsiones. La cloroquina se opone a la acción de los anticonvulsivos y agrava el riesgo de arritmias ventriculares si se administra junto con la amiodarona o la halofantrina. La cloroquina al incrementar los niveles plasmáticos de digoxina y ciclosporina puede intensificar el riesgo de sus efectos farmacológicos secundarios. Los individuos que reciben tratamiento prolongado y en dosis elevadas deben someterse a valoraciones oftalmológicas y neurológicas cada tres a seis meses.

QUININA Y QUINIDINA

En Estados Unidos, la quinina por vía oral ha recibido la aprobación de la FDA para tratar paludismo por *P. falciparum* no complicado. La quinidina, estereoisómero de la quinina, es un antipalúdico más potente, pero también más tóxico que ella.

ACCIÓN ANTIPALÚDICA Y RESISTENCIA DEL PARÁSITO. La quinina actúa contra las formas eritrocíticas asexuales y no ejerce efecto importante alguno en las formas hepáticas de los plasmodios; este fármaco es más tóxico y menos eficaz que la cloroquina contra dichos parásitos si son susceptibles a ambos fármacos. Sin embargo, la quinina junto con su estereoisómero quinidina es especialmente útil para el tratamiento parenteral de enfermedades graves causadas por cepas farmacorresistentes de *P. falciparum.* La quinina, por sus efectos farmacológicos secundarios y semivida corta, por lo común no es utilizada para farmacoprofilaxis. Es posible que el mecanismo antipalúdico de la quinina sea similar al de la cloroquina. Los elementos básicos de la resistencia de *P. falciparum* a la quinina son complejos. Algunas características de la resistencia de dicho plasmodio a la quinina guardan relación en algunas subespecies con resistencia a la cloroquina, pero en otras la relación es más íntima con la resistencia a la mefloquina y la halofantrina. Diversos genes de transportadores pudieran conferir resistencia a la quinina.

Acción en músculo estriado. La quinina intensifica la respuesta tensional a un solo estímulo máximo descargado directamente en el músculo o a través de los nervios, pero también prolonga el periodo refractario del músculo, de modo que disminuye la respuesta a la estimulación tetánica. Disminuye la excitabilidad de la región de la lámina motora terminal, de modo que se reducen las respuestas a la estimulación nerviosa repetitiva y a la acetilcolina. La quinina antagoniza las acciones de la fisostigmina en músculo estriado; también a veces ocasiona síndrome de insuficiencia respiratoria alarmante y disfagia en individuos con miastenia grave.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La quinina se absorbe fácilmente después de administrada por vía oral o de aplicación intramuscular. La absorción por vía oral se produce más bien en la zona superior del intestino delgado y es más de 80% incluso en individuos con diarrea intensa. Después de una dosis por vía oral, los niveles plasmáticos alcanzan un máximo en un plazo de 3 a 8 h y después de distribuirse en un volumen aparente cercano a 1.5 l/kg, disminuyen con una semivida aproximada de 11 h. La farmacocinética de la quinina puede cambiar de acuerdo con la intensidad de la infección palúdica: el volumen aparente de distribución y la depuración sistémica del fármaco disminuyen de modo que la semivida promedio de eliminación se prolonga a 18 h. Los niveles plasmáticos elevados de la glucoproteína α_1-ácida producida en el paludismo grave puede impedir la toxicidad al unirse a la quinina y con ello aminorar la fracción libre del medicamento. Las concentraciones de quinina son menores en eritrocitos (33 a 40%) y en líquido cefalorraquídeo (LCR) (2 a 5%) que en el plasma, y el medicamento fácilmente se distribuye en los tejidos fetales. Los alcaloides de la quinina se metabolizan de forma extensa, en particular por CYP3A4 hepático; de este modo, sólo cerca de 20% de una dosis administrada se excreta en forma original por la orina. El principal metabolito de la quinina, 3-hidroxiquinina, conserva moderada actividad antipalúdica y se acumula y posiblemente ejerce efectos farmacológicos secundarios en sujetos con insuficiencia renal. La excreción renal de la propia quinina es más rápida si la orina es ácida.

USOS TERAPÉUTICOS. Desde hace mucho, la quinina y la quinidina se han utilizado como los fármacos más indicados en el paludismo farmacorresistente y grave por *P. falciparum*. Sin embargo, el advenimiento de la artemisinina por vía oral e intravenosa ha cambiado dicha situación. En cuadros clínicos graves el uso inmediato de dosis iniciales de quinina intravenosa (o quinidina, si no se cuenta con la forma intravenosa de la quinina) puede salvar la vida del paciente. Después se administra un fármaco por vía oral para conservar las concentraciones terapéuticas tan pronto sea tolerado y se continúa durante cinco a siete días. En particular para el tratamiento de infecciones con cepas de *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos, los esquizonticidas hemáticos de acción más lenta como las tetraciclinas o la clindamicina se administran simultáneamente para mejorar la eficacia de la quinina. En el cuadro 49-2 se incluyen presentaciones de quinina y quinidina y regímenes específicos para utilizar en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum.* Los límites terapéuticos de la quinina "libre" son de 0.2 y 2 mg/L. Los regímenes necesarios para alcanzar tales cifras varían con base en la edad del paciente, la gravedad de su enfermedad y la reactividad de *P. falciparum* al medicamento. Los regímenes de lapsos posológicos en el caso de la quinidina son similares a los de la quinina, aunque la quinidina se liga en menor grado a proteínas plasmáticas y tiene un volumen aparente de distribución mayor, una mayor depuración sistémica y una semivida terminal más corta de depuración que la quinina. En EUA, los CDC recomiendan inicialmente una dosis de quinina de 10 mg de sal/kg seguida de 0.02 mg de la sal/kg/min.

Calambres nocturnos de las piernas. Suele pensarse que los calambres nocturnos ceden con el consumo de quinina (200 a 300 mg) a la hora de acostarse. En Estados Unidos, la FDA ha exigido a los fabricantes de medicamentos que dejen de comercializar productos de quinina de venta sin receta usados para tratar los calambres nocturnos de piernas, y

que señalen la inexactitud de los datos sobre la inocuidad y eficacia de la quinina para esta indicación, además de señalar que los riesgos son mayores a los beneficios potenciales.

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS. La dosis mortal de quinina por vía oral para adultos es de 2 a 8 g. Dicho fármaco se acompaña de tres efectos farmacológicos secundarios vinculados con la dosis, cuando se administra en dosis terapéuticas plenas o excesivas: quininismo, hipoglucemia e hipotensión. A menudo aparecen formas leves de quininismo (tinnitus, falta de percepción de sonidos de tono alto, perturbaciones visuales, cefalea, disforia, náusea, vómito e hipotensión postural) y desaparecen poco después de interrumpir el consumo de medicamento. La hipoglucemia también es común y puede ser mortal si no se trata inmediatamente con una solución glucosada intravenosa. La hipotensión es rara y muy a menudo depende del goteo intravenoso excesivamente rápido de la quinina o de la quinidina. El uso prolongado del fármaco o una sola dosis elevada también puede ocasionar manifestaciones del tubo digestivo, del árbol cardiovascular o la piel. Los síntomas del tubo digestivo (náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea) son consecuencia de la acción local irritante de la quinina, pero la náusea y el vómito pueden provenir de mecanismos centrales en el encéfalo. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir rubefacción, transpiración, erupción cutánea y angioedema, en particular en la cara. La quinina y la quinidina, incluso en dosis terapéuticas, pueden causar hiperinsulinemia e hipoglucemia grave por su efecto estimulante potente de las células β del páncreas.

La quinina rara vez ocasiona complicaciones cardiacas, salvo que se excedan las concentraciones terapéuticas en el plasma. La prolongación del intervalo QTc es leve y al parecer no se modifica por la administración concomitante de mefloquina. La sobredosis aguda también puede ocasionar disritmias cardiacas e incluso mortales como paro sinusal, ritmos de la unión, bloqueo AV, y taquicardia y fibrilación ventriculares. La quinidina es mucho más cardiotóxica que la quinina. Se recomienda, en la medida de lo posible, la vigilancia seriada de la función cardiaca en personas que reciben quinidina intravenosa.

La hemólisis grave es consecuencia de la hipersensibilidad a los alcaloides de la quina. Sólo en contadas ocasiones aparecen hemoglobinuria y asma por quinina. Una reacción rara de hipersensibilidad a la quinina que aparece durante el tratamiento de paludismo es la llamada hemoglobinuria palúdica, que comprende la tríada de hemólisis masiva, hemoglobinemia y hemoglobinuria que culmina en anuria, insuficiencia renal y en algunos casos la muerte. En ocasiones la quinina origina hemólisis menos grave, especialmente en personas con deficiencia de G6PD. También rara vez ocurre la púrpura trombocitopénica trombótica, pero aparece en reacción al consumo de agua quinada que tiene cerca de 4% de la dosis terapéutica oral, por 400 ml (“púrpura por coctel”). Otras reacciones adversas raras incluyen hipoprotrombinemia, leucopenia y agranulocitosis.

PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES. La quinina debe utilizarse con enorme cautela (si es que se usa) en sujetos con hipersensibilidad manifiesta y es necesario interrumpir inmediatamente su uso ante el primer signo de hemólisis. Tampoco se le utiliza en individuos con tinnitus o neuritis óptica. En pacientes de disritmias cardiacas, la administración de la quinina obliga a seguir las mismas precauciones que se tienen con la quinidina. La quinina al parecer es un fármaco inocuo durante el embarazo y se usa a menudo para tratar el paludismo que ocurre durante la gestación. Sin embargo, es necesario medir en forma seriada los niveles de glucosa ante el mayor riesgo de hipoglucemia.

Los fármacos de esta categoría son muy irritantes y es mejor no administrarlos en forma subcutánea. Las soluciones concentradas a veces ocasionan abscesos si se inyectan por vía intramuscular, o tromboflebitis cuando se administran de manera intravenosa. Los antiácidos que contienen aluminio retrasan la absorción de la quinina del tubo digestivo. La quinina y la quinidina retrasan la absorción de cardioglucósidos y aumentan los niveles plasmáticos de los mismos, así como de warfarina y anticoagulantes similares. La acción de la quinina en las uniones neuromusculares intensifica el efecto de los fármacos de bloqueo neuromuscular y se opone a la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa. La proclorperazina amplifica la cardiotoxicidad de la quinina, al igual que la hace la halofantrina. La depuración renal de la quinina disminuye por acción de la cimetidina y aumenta por acidificación de la orina que ocasiona la rifampicina.

MEFLOQUINA

La mefloquina surgió del *Walter Reed Malaria Research Program*, como un fármaco inocuo y eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes a fármacos.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA DEL PARÁSITO. La mefloquina es un esquizonticida hemático extraordinariamente eficaz. El fármaco entra en contacto con la hemozoína intraeritrocítica y ello sugiere semejanzas con el mecanismo de acción de la cloroquina. Sin embargo, el mayor número de copias *pfmdr1* se vincula con la disminución de la susceptibilidad del parásito a la mefloquina y un incremento de la penetración del soluto mediada por PfMRD1 al interior de la vacuola digestiva de parásitos intraeritrocíticos, lo cual sugiere que la molécula en que se manifiesta la acción del fármaco está fuera del comportamiento vacuolar. El enantiómero (−) se acompaña de efectos farmacológicos secundarios en el SNC, en tanto que el enantiómero (+) conserva la actividad antipalúdica con menos de estos efectos. La mefloquina puede combinarse con el artesunato para disminuir la presión selectiva en relación con el desarrollo de resistencia. Dicha combinación ha sido eficaz para tratar el paludismo por *P. falciparum*, incluso en regiones con elevada prevalencia de parásitos resistentes a la mefloquina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La mefloquina se administra por vía oral, porque los preparados parenterales ocasionan graves reacciones locales. El fármaco se absorbe rápidamente, aunque con notable variabilidad. Los niveles plasmáticos de mefloquina, tal vez por la extensa circulación enterogástrica y enterohepática, aumentan por un mecanismo bifásico hasta su punto máximo, cerca de 17 h. La mefloquina tiene una semivida variable y larga de 13 a 24 días, lo cual refleja su gran lipofilia, la distribución tisular extensa y la fijación amplia (cerca de 98%) a las proteínas plasmáticas. La depuración lenta de la mefloquina induce la aparición de parásitos farmacorresistentes. El fármaco en cuestión se metaboliza extensamente en el hígado por intervención de CYP3A4; este citocromo puede ser inhibido por el ketoconazol e inducido por la rifampicina. La mefloquina se excreta más bien por las heces; sólo cerca de 10% del fármaco se expulsa sin modificaciones por la orina.

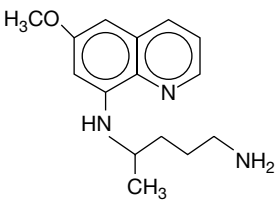
Usos terapéuticos. Es importante reservar la mefloquina para las medidas de prevención y tratamiento del paludismo causado por *P. falciparum* y *P. vivax* farmacorresistentes; ya no se le considera un medicamento de primera línea para tratar el paludismo. El producto es especialmente útil como farmacoprofiláctico en personas que permanecerán semanas o años en zonas endémicas del paludismo (cuadro 49-1). En zonas en que el paludismo es causado por cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples medicamentos, la mefloquina es más eficaz en combinación con una artemisinina.

Toxicidad y efectos adversos. En dosis farmacoprofilácticas, la mefloquina oral por lo común es tolerada de manera satisfactoria. Con el uso de este fármaco a menudo el paciente tiene sueños vívidos; en ≥ 10% de personas que reciben dosis terapéuticas surgen signos y síntomas neuropsiquiátricos importantes; son raras algunas reacciones adversas graves (psicosis, convulsiones). Las reacciones adversas del tratamiento a corto plazo incluyen náusea, vómito y mareo. La división de las dosis mejora la tolerancia. Será necesario repetir la dosis completa en caso de que en término de 60 min el enfermo vomite el fármaco. Después del tratamiento del paludismo con mefloquina, los efectos tóxicos en el SNC pueden llegar a 0.5%; entre las manifestaciones están convulsiones, confusión o disminución del estado de vigilia, psicosis aguda y vértigo incapacitante. Los síntomas mencionados son reversibles una vez que se interrumpe el uso del medicamento. Incluso en dosis profilácticas surgen reacciones adversas leves o moderadas (como perturbación del sueño, disforia, cefalea, alteraciones del tubo digestivo y mareos). Las reacciones adversas por lo regular se manifiestan después de la primera, segunda o tercera dosis y suelen ceder incluso si no se interrumpe el tratamiento. Son raras las anormalidades cardiacas, la hemólisis y la agranulocitosis.

Contraindicaciones e interacciones. La mefloquina en dosis elevadas es teratógena en roedores. Los estudios sugieren una mayor cifra de mortinatos con el uso de mefloquina, en particular durante el primer trimestre de la gestación. Debe evitarse el embarazo durante tres meses después de haber usado mefloquina, por la semivida prolongada del fármaco. La mefloquina está contraindicada en individuos con antecedentes de convulsiones, depresión, trastorno bipolar y otros cuadros neuropsiquiátricos graves o reacciones adversas a los antipalúdicos quinolínicos. El medicamento se puede administrar por vía oral en forma inocua 12 h después de la última dosis de quinina, pero es muy peligroso administrar quinina poco después de que el paciente recibió mefloquina, porque ésta es eliminada con gran lentitud. El tratamiento con halofantrina o después de ella o en término de 60 días de haber administrado previamente mefloquina está contraindicado. Estudios con testigos sugieren que la mefloquina no disminuye la capacidad funcional en personas que toleran el medicamento; a pesar de ello, algunos autores prohíben el uso de mefloquina en individuos que realizan tareas que exigen concentración extrema y enfocada, destreza y función cognitiva.

PRIMAQUINA

A diferencia de otros antipalúdicos, la primaquina actúa en las fases exoeritrocíticas tisulares de los plasmodios en el hígado, por lo que evita y cura el paludismo recidivante. Antes de administrar el fármaco es necesario identificar por cribado a los pacientes en busca de deficiencia de G6PD.



PRIMAQUINA

Acción antipalúdica y resistencia de parásitos. No se ha dilucidado el mecanismo de acción de las 8-aminoquinolinas. La primaquina actúa contra las fases hepáticas primaria y latente de especies de *Plasmodium* e impide las recidivas de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale.* Dicho fármaco y otras 8-aminoquinolinas también poseen actividad gametocida contra *P. falciparum* y otras especies de plasmodios. Sin embargo, la primaquina no es activa contra parásitos en la etapa hemática asexual.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La absorción de primaquina desde el tubo digestivo se acerca a 100%. En término de 3 h se alcanza la concentración plasmática máxima, para disminuir con una semivida variable de 7 h,

en promedio. La primaquina se metaboliza de manera rápida y sólo una pequeña fracción de la dosis se excreta sin cambios en la forma original. Como aspecto importante, la primaquina induce la actividad de CYP1A2, y el principal metabolito, que es la carboxiprimaquina, es inactivo.

Usos terapéuticos. La primaquina se utiliza principalmente para la farmacoprofilaxis terminal y la cura radical de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* (recidivantes), por su gran actividad contra las formas tisulares latentes (hipnozoítos) de estas especies de *Plasmodium.* El compuesto se administra junto con un esquizonticida hemático, por lo común cloroquina para erradicar las etapas eritrocíticas de los plasmodios y aminorar la posibilidad de que surja resistencia a medicamentos. En el caso de la farmacoprofilaxis terminal, habrá que emprender los regímenes con primaquina poco antes o inmediatamente después de que la persona abandona un área endémica (cuadro 49-1). Es posible obtener la cura radical del paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* si se administra el medicamento durante un periodo de latencia asintomático de la infección supuesta, o durante un ataque agudo. La administración simultánea de un esquizonticida y primaquina es más eficaz que la administración seriada para buscar la cura radical. Algunos estudios han demostrado eficacia en la prevención del paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax* cuando se utiliza la primaquina como farmacoprofiláctico. Dicho medicamento suele ser muy bien tolerado cuando se administra incluso durante un año.

Toxicidad y efectos adversos. La primaquina origina escasos efectos farmacológicos secundarios si se administra en las dosis terapéuticas usuales. El fármaco puede ocasionar molestias abdominales leves o moderadas en algunas personas. La administración del fármaco con la comida suele aliviar tales síntomas. Son menos frecuentes manifestaciones como anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucocitosis. Las dosis elevadas (60 a 240 mg al día) empeoran los síntomas abdominales. Puede desarrollarse metahemoglobinemia incluso con las dosis usuales de primaquina y ser intensa en pacientes con deficiencia congénita de NADH metahemoglobina reductasa. La cloroquina y la dapsona pueden establecer sinergia con la primaquina para ocasionar metahemoglobinemia en tales pacientes. La granulocitopenia y la agranulocitosis son complicaciones raras del tratamiento y por lo regular se relacionan con sobredosis. Otras reacciones ocasionales adversas son hipertensión, arritmias y síntomas atribuibles al SNC.

Las dosis terapéuticas mayores de primaquina pueden ocasionar hemólisis aguda y anemia hemolítica en humanos con deficiencia de G6PD. La primaquina es el prototipo de más de 50 fármacos, incluidas las sulfonamidas antipalúdicas, que causan hemólisis en personas con la deficiencia antes mencionada.

Precauciones y contraindicaciones. Antes de administrar primaquina es necesario descartar la deficiencia de G6PD. Se ha utilizado con cautela dicho fármaco en personas con la forma A de tal deficiencia, aunque los beneficios del tratamiento no necesariamente superan los riesgos, y por ello es mejor no utilizarla en individuos con la forma más grave de la deficiencia. Si se administra una dosis diaria de primaquina base > 30 mg (> 15 mg en pacientes que pueden ser sensibles) habrá que practicar e interpretar con gran cuidado las hematimetrías. Habrá que orientar al paciente para que identifique la orina oscura (coluria) o de color sangre, lo cual denotaría hemólisis. No debe administrarse primaquina a una embarazada; en mujeres que amamantan se administra sólo después de que el lactante así alimentado tenga un nivel normal corroborado de G6PD. La primaquina está contraindicada en individuos con un trastorno agudo por alguna enfermedad sistémica caracterizada por tendencia a la granulocitopenia (como las formas activas de artritis reumatoide y lupus eritematoso). Tampoco se debe administrar primaquina a personas que reciben fármacos con potencial de ocasionar hemólisis o depresión de los elementos mieloides de la médula ósea.

SULFONAMIDAS Y SULFONAS

Las sulfonamidas y las sulfonas son esquizonticidas hemáticos de acción lenta y son más activos contra *P. falciparum* y *P. vivax.*

MECANISMO DE ACCION. Las sulfonamidas son análogos del ácido *p*-aminobenzoico que inhiben de forma competitiva la dihidropteroato sintasa de *Plasmodium*. Estos fármacos se combinan con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa del parásito, para intensificar la acción antipalúdica.

RESISTENCIA AL FÁRMACO. La resistencia a la sulfadoxina proviene de varias mutaciones puntuales en el gen de dihidropteroato sintasa. Dichas mutaciones de resistencia al fármaco, cuando se combinan con otras propias de la dihidrofolato reductasa y que confieren resistencia a la pirimetamina, incrementan extraordinariamente la posibilidad de ineficacia de la sulfadoxina-pirimetamina; esta combinación, si se administra de forma intermitente en el segundo y tercer trimestres del embarazo, es el componente sistemático de la atención prenatal en toda África. Las estrategias preventivas intermitentes también benefician a los lactantes. En términos generales, cabe anticipar que en caso de que no se cuente con nuevos antifolatos eficaces contra subespecies farmacorresistentes, seguirá disminuyendo el uso de tales antipalúdicos con fin preventivo o terapéutico.

TETRACICLINAS Y CLINDAMICINA

La tetraclicina, la doxiciclina y también la clindamicina son útiles en el tratamiento antipalúdico. Dichos fármacos son esquizonticidas hemáticos de acción lenta que se utilizan sólo para farmacoprofilaxis a

corto plazo en áreas en que el plasmodio es resistente a la cloroquina y la mefloquina (se recomienda únicamente a la doxiciclina para la farmacoprofilaxis antipalúdica).

Los antibióticos mencionados actúan por un mecanismo letal tardío que es consecuencia de la inhibición de la traducción proteínica en el plástido del parásito; el efecto mencionado en los parásitos se manifiesta en el óbito de los descendientes de parásitos tratados con los fármacos, y con ello la actividad antipalúdica comienza lentamente. Este mecanismo de acción relativamente lento hace que los tres fármacos sean ineficaces como monoterapia en la lucha antipalúdica. Los regímenes posológicos de tetraciclinas y clindamicina se incluyen en los cuadros 49-1 y 49-2. Las tetraciclinas, por sus efectos farmacológicos secundarios en huesos y dientes no deben administrarse a embarazadas ni a niños < 8 años de edad.

PRINCIPIOS Y GUÍAS PARA LA FARMACOPROFILAXIS Y LA FARMACOTERAPIA DEL PALUDISMO

La prevención farmacológica del paludismo impone grandes dificultades porque *P. falciparum*, que causa prácticamente todas las muertes por paludismo en humanos, se ha vuelto progresivamente más resistente a los antipalúdicos disponibles. La cloroquina sigue siendo eficaz contra la enfermedad causada por *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, casi todas las cepas de *P. vivax* y las cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina, que están diseminadas en algunas áreas geográficas. Sin embargo, la norma actual y no la excepción en casi todas las regiones endémicas son las subespecies de *P. falciparum* resistentes a cloroquina (figura 49-2). También existe extenso traslape geográfico entre la resistencia a la cloroquina y la que se identifica a la pirimetamina-sulfadoxina. El paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos prevalece en particular y con gran intensidad en el sudeste de Asia y en Oceanía. Dichas infecciones quizá no reaccionen adecuadamente incluso con la mefloquina o la quinina. La sección siguiente incluye una revisión general de la farmacoprofilaxis y la farmacoterapia del paludismo. En los cuadros 49-1 y 49-2 se presentan las recomendaciones actuales de los CDC en relación con regímenes de medicamentos y dosis para la farmacoprofilaxis y el tratamiento del paludismo en personas no inmunes.

Los fármacos no deben sustituir las medidas sencillas y económicas de prevención del paludismo. Las personas que visitan zonas palúdicas deben emprender medidas apropiadas para evitar las picaduras de mosquitos. Una de ellas es evitar la exposición a dichos insectos al atardecer y amanecer, periodos de máxima alimentación. Otros incluyen el uso de repelentes de insectos, que contengan como mínimo 30% de *N,N′*-dietilmetatoluamida (DEET, *diethymetatoluamide*), y dormir en espacios perfectamente protegidos con tela metálica o debajo de mosquiteros impregnados con un insecticida piretrínico como el permetrin.

FARMACOPROFILAXIS DEL PALUDISMO. Los regímenes de farmacoprofilaxis antipalúdica incluyen principalmente tres fármacos: la combinación de *atovacuona-proguanilo* y *doxiciclina* que se puede usar en todas las áreas y *mefloquina* que se utiliza en zonas en que los plasmodios aún son sensibles a ella. Otras opciones serían el uso de cloroquina o hidroxicloroquina (pero su empleo se circunscribe a unas cuantas zonas con paludismo sensible a cloroquina), y primaquina (para viajes cortos a zonas en que priva principalmente el ataque por *P. vivax*). En términos generales, la farmacoprofilaxis debe comenzar antes de la exposición, en circunstancias óptimas, antes de que el viajero salga de su país de origen (cuadro 49-1).

En las escasas áreas en que todavía la cepas de *P. falciparum* son sensibles a cloroquina, es idóneo tal fármaco para farmacoprofilaxis. En áreas en que el paludismo resistente a dicho fármaco es endémico, los medicamentos más indicados para farmacoprofilaxis son mefloquina y la combinación de atovacuona-proguanilo. En el caso de farmacoprofilaxis en viajeros que estáran mucho tiempo en zonas endémicas, la cloroquina es inocua en las dosis utilizadas, pero se recomienda practicar cada año estudios de la retina y hay un límite finito de dosis, en el cual se recomienda la farmacoprofilaxis con dicho medicamento, a causa de efectos farmacológicos secundarios en los ojos. La mefloquina y la doxiciclina son toleradas satisfactoriamente; la primera es el producto del que se cuenta con la mayor documentación para usar en viajeros que estarán mucho tiempo en las zonas mencionadas, y en caso de ser tolerada se puede utilizar por periodos prolongados. En los últimos 20 años se han hecho estudios de la combinación de atovacuona-proguanilo, pero posiblemente sea aceptable con base en los años de experiencia con los componentes individuales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PALUDISMO El personal asistencial debe considerar la posibilidad de que el trastorno por identificar sea paludismo en el caso de personas cuyo cuadro inicial es fiebre aguda después de retornar de una región en que dicha enfermedad es endémica. Es de importancia máxima seguir una estrategia racional y organizada para el diagnóstico, la identificación del parásito y el trata-

miento adecuado. Los CDC en Estados Unidos han publicado guías para el tratamiento del paludismo y se incluyen en el cuadro 49-2 y la figura 49-3.

Los niños y las embarazadas son las personas más susceptibles de presentar paludismo grave. El tratamiento de los niños por lo común es igual al de los adultos (la dosis pediátrica nunca excederá de la correspondiente a adultos). Sin embargo, es importante no administrar tetraciclinas a niños < 8 años de edad, excepto en una situación de urgencia; el tratamiento a base de atovacuona-proguanilo se ha usado sólo en niños > 5 kg.

FARMACOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO. La farmacoprofilaxis durante el embarazo es compleja, y el personal médico experto debe valorar los beneficios y riesgos de diferentes estrategias en la situación particular que se afronta. El paludismo grave durante el embarazo debe tratarse con antipalúdicos intravenosos, con base en las guías generales del paludismo grave, y se deben tomar en consideración los medicamentos a evitar durante la gestación. En la madre que amamanta es aceptable el tratamiento con casi todos los fármacos, aunque los preferidos son cloroquina e hidroxicloroquina. No se recomienda usar atovacuona-proguanilo, salvo que el lactante amamantado con leche materna pese > 5 kg; también se debe corroborar que el lactante que recibe leche materna tenga un nivel normal de G6PD antes de que se le administre primaquina.

AUTOTRATAMIENTO DEL PALUDISMO "SUPUESTO" EN VIAJEROS. Los lineamientos de los CDC para los viajeros incluyen el autotratamiento de un caso supuesto de paludismo (atovacuona-proguanilo como se describe en el cuadro 49-2) en caso de no recibir asistencia profesional en término de 24 h. En las situaciones comentadas hay que buscar inmediatamente la atención médica después del autotratamiento. Las recomendaciones en cuestión pueden cambiar con el transcurso del tiempo y con sitios específicos. Consúltese el *CDC Yellow Book* o la página web www.cdc.gov/travel

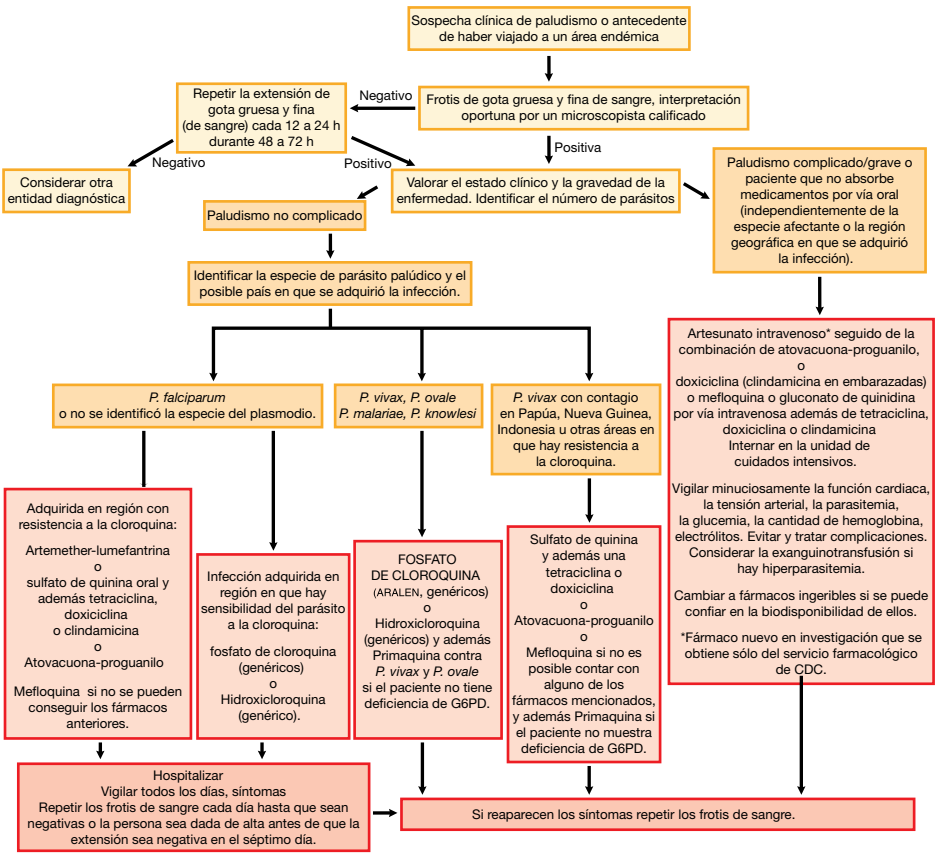


Figura 49-3 *Estrategia para el tratamiento del paludismo*. Durante el embarazo no está indicado el uso de atovacuona-proguanilo, mefloquina, artemether-lumefantrina, tetraciclina ni doxiciclina. La tetraciclina y la doxiciclina no están indicadas en niños < 8 años de vida. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (Modificada con autorización de: *Centers for Disease Control and Prevention*. Malaria. http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf. Acceso: Junio 14, 2013.)

Cuadro 49-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo.

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS PARA EL ADULTO[a]	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Artemether-lumefantrina	Enfermedad por *P. falciparum*, en áreas desconocidas o resistentes a la cloroquina.	Comprimido: 20 mg de artemether-lumefantrina, dosis: 4 comprimidos. Día 1: 2 dosis con diferencia de 8 horas; a partir de ese momento 2 veces al día × 2 días.	Cefalea, anorexia, mareos, astenia, artralgias, mialgias. Administrar el fármaco con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita el contenido gástrico en término de 30 min, se repetirá la dosis. Contraindicación: embarazo.
Artesunato (IV; se obtiene en EUA, de CDC)	Paludismo grave (consultar las guías de CDC).	El tratamiento IND de EUA: 4 dosis iguales de artesunato (2.4 mg/kg cada una) en un lapso de 3 días, seguidas de la administración oral de atovacuona-proguanilo, doxiciclina, clindamicina o mefloquina (para evitar que surja resistencia).	Véase el apartado de Artemether y las guías de CDC.
Atovacuona-proguanilo (por vía oral)	Enfermedad por *Plasmodium falciparum* en zonas donde haya resistencia a la cloroquina; *P. vivax*.	Comprimido de 250 mg de atovacuona/100 mg de proguanilo. Cuatro comprimidos por vía oral/día × 3 días.	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, erupciones cutáneas, incrementos leves reversibles de los niveles de aminotransferasas hepáticas. Contraindicaciones: embarazo, hipersensibilidad a la atovacuona o el proguanilo; disfunción renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). El fármaco se administrará con alimentos para mejorar la absorción de la atovacuona.
Clindamicina (vía oral o IV)	Enfermedad por *P. falciparum* en zonas donde haya resistencia a la cloroquina. *P. vivax* proveniente de áreas donde haya resistencia a cloroquina.	Vía oral: 20 mg de la base/kg de peso/día por vía oral, en 3 fracciones/día × 7 días. Vía IV: 10 mg de la base/kg de peso como primera dosis IV, seguida de 5 mg de la base/kg de peso por vía IV cada 8 h; seguir con clindamicina oral (igual que en apartados anteriores) cuando la persona puede ingerir medicamentos; duración = 7 días.	Diarrea, náusea, erupciones cutáneas. Utilizar siempre en combinación con quinina-quinidina. Fármaco innocuo en niños y embarazadas.

(*continúa*)

Cuadro 49-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo (*continuación*).

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS PARA EL ADULTO[a]	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Doxiciclina (oral o IV)	Enfermedad por *P. falciparum* y *P. vivax*, en áreas donde haya resistencia a la cloroquina.	Vía oral: 100 mg por vía oral 2 veces al día × 7 días. Vía IV: 100 mg vía IV cada 12 h para seguir con doxiciclina oral (igual que arriba) cuando la persona pueda ingerir fármacos; ciclo de tratamiento = 7 días.	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, mareos, fotosensibilidad, cefalea, esofagitis, odinofagia; en raras ocasiones hepatotoxicidad, pancreatitis e hipertensión intracraneal benigna. Siempre se utiliza junto con quinina o quinidina. Contraindicada en niños < 8 años; embarazadas y personas con hipersensibilidad corroborada a las tetraciclinas. Los alimentos y la leche disminuyen su absorción, pero aminoran la frecuencia de perturbaciones del tubo digestivo. Para evitar la esofagitis se administra el fármaco con abundantes líquidos (es importante que los pacientes no estén en decúbito dorsal durante una hora después de recibir el fármaco). Los barbitúricos, la carbamazepina o el difenilhidantoinato pueden disminuir C_p.
Fosfato de cloroquina	Enfermedad por *P. falciparum* y *P. vivax* en áreas donde haya sensibilidad a la cloroquina. Todas las formas de *P. ovale*. Todas las formas de *P. malariae*. Todas las formas de *P. knowlesi*.	600 mg de la base (1 000 mg de la sal) por vía oral inmediatamente, para seguir con 300 mg de la base por vía oral a las 6, 24 y 48 h. Dosis total:1 500 mg de la base.	Náusea, vómito, erupciones cutáneas, cefaleas, mareos, urticaria, dolor abdominal, prurito. Es fármaco innocuo en niños y embarazadas. Se administra para farmacoprofilaxis (500 mg de sal por vía oral cada semana) en embarazadas en zonas con *P. vivax* sensible a cloroquina. Contraindicaciones: cambios en retina o en la campimetría visual, hipersensibilidad a 4-aminoquinolinas. Utilizar con cautela en personas con disfunción hepática (el fármaco se concentra en el hígado).
Fosfato de primaquina	Cura radical de enfermedad por *P. vivax* y *P. ovale* (para eliminar los hipnozoítos)	30 mg de base/día por vía oral × 14 días.	Perturbaciones del tubo digestivo, metahemoglobinemia (cede por sí sola), hemólisis en casos de deficiencia de G6PD (identificar la deficiencia de dicha deshidrogenasa antes de usar el fármaco). Contraindicada en personas con deficiencia de G6PD y en embarazadas. Conviene administrarlo con alimentos, para llevar al mínimo las reacciones adversas en el tubo digestivo.

(*continúa*)

Cuadro 49-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo (*continuación*).

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS PARA EL ADULTO[a]	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Gluconato de quinidina (IV)	Paludismo grave (todas las especies, independientemente de que haya resistencia a cloroquina). Personas en quienes no se puedan administrar por vía oral fármacos. Parasitemia > 10%.	6.25 mg de la base/kg de peso (= 10 mg de sal/ de peso) como dosis inicial IV en un lapso de 1 a 2 h, para seguir con 0.0125 mg de la base/ kg/min de goteo intravenoso continuo durante 24 h como mínimo. Régimen alternativo[g].	Quininismo, taquicardia, prolongación de intervalos QRS y QTc, aplanamiento de la onda T (efectos frecuentemente transitorios). Arritmias ventriculares, hipotensión, hipoglucemia. Combinar con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. Contraindicaciones: las mismas que valen para el sulfato de quinina.[h]
Hidroxicloroquina (vía oral)	Alternativa de segunda línea contra *P. falciparum* y *P. vivax* en áreas donde haya sensibilidad a la cloroquina. Todas las formas de *P. ovale*. Todas las formas de *P. malariae*.	Administrar por vía oral inmediatamente 620 mg de base (= 800 mg de sal) para seguir con 310 mg de base por vía oral a 6, 24 y 48 h. Dosis total: 1 550 mg de base.	Náusea, vómitos, erupciones cutáneas, cefalea, mareos, urticaria, dolor abdominal, prurito.[b] Fármaco inocuo en niños y embarazadas. Contraindicada si hay cambios en la retina o campimétricos, o la persona es hipersensible a las 4-aminoquinolinas. En caso de disfunción hepática se utilizará con cautela.
Mefloquina[c]	Enfermedad por *P. falciparum* en áreas donde haya resistencia a la cloroquina (excepto en regiones fronterizas de Tailandia/ Birmania; Tailandia/ Camboya). *P. vivax* en áreas donde haya resistencia a cloroquina.	684 mg de base (= 750 mg de sal) por vía oral como primera dosis, para seguir con 456 mg de base por vía oral cada 6 a 12 h después de la primera dosis. Dosis total = 1 250 mg de sal.	Molestias del tubo digestivo; síntomas leves de SNC, mialgias, erupción leve y fatiga; reacciones neuropsiquiátricas moderadas o graves, arritmia y bradicardia sinusales, bloqueo AV de primer grado; prolongación de QTc; ondas T anormales. Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, anormalidades de conducción cardiacas, trastornos psiquiátricos y convulsivos. Es importante no administrar la mefloquina si la persona recibió medicamentos similares (cloroquina, quinina o quinidina) en un lapso menor de 12 horas.

(*continúa*)

Cuadro 49-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo (*continuación*).

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS PARA EL ADULTO[a]	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Sulfato de quinina (vía oral)	Enfermedad por *P. falciparum* y *P. vivax* de áreas resistentes a la cloroquina.	542 mg de base (650 mg de sal)[d] por vía oral 3 × día × 3 días (infecciones adquiridas fuera del sudeste de Asia), pero hasta 7 días (infecciones adquiridas en el sudeste de Asia).	Quininismo,[e] arritmia sinusal, ritmos de unión, bloqueo AV, prolongación del intervalo QT, taquicardia y fibrilación ventriculares (rara y más a menudo surge con la quinidina), hipoglucemia. Combinar con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina, excepto en infecciones por *P. vivax* en niños < 8 años o en embarazadas. Contraindicaciones: hipersensibilidad, antecedente de hemoglobinuria palúdica; púrpura trombocitopénica, trombocitopenia con el uso de quinina/quinidina; muchos defectos de conducción y arritmias cardiacas,[f] miastenia grave, neuritis óptica.
Tetraciclina (vía oral o IV)	Enfermedad por *P. falciparum* (áreas donde haya resistencia a cloroquina) *P. vivax* en áreas donde haya resistencia a cloroquina (con quinina/quinidina).	Vía oral: 250 mg 4 veces al día × 7 días. Vía IV: la misma dosis que por vía oral.	Véase el apartado de doxiciclina.

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; IV, vía intravenosa.

[a] Consúltese en línea el CDC Yellow Book 2012 para regímenes de dosificación en niños e información actualizada. La dosis pediátrica nunca excederá de la correspondiente a adultos.

[b] Extrapolado de los datos sobre cloroquina.

[c] No debe utilizarse la mefloquina para tratar infecciones por P. falciparum adquiridas en las áreas siguientes: fronteras de Tailandia y Birmania (Myanmar) y Camboya, provincias occidentales de Camboya, estados orientales de Birmania (Myanmar), frontera entre Birmania y China, Laos en las fronteras de Laos y Birmania (y zonas adyacentes de la frontera de Tailandia-Camboya) y Vietnam del Sur, causadas por cepas resistentes.

[d] La cápsula con sulfato de quinina fabricada en Estados Unidos tiene una dosis de 324 mg; por esa razón, dos cápsulas deben ser suficientes para cubrir la dosis del adulto.

[e] Náusea, vómito, cefalea, tinnitus, sordera, mareos y perturbaciones visuales.

[f] Consúltese los datos del fabricante del sulfato de quinina (Mutual Pharmaceutical Inc. Philadelphia, PA, Rev 08, noviembre 2009).

[g] Otra dosificación: de surgir hipoglucemia, neuritis óptica; régimen con gluconato de quinidina (IV): 15 mg de la base/kg (24 mg de sal/kg); dosis inicial IV en goteo durante 4 h, seguida de 7.5 mg de base/kg de peso (= 12 mg de sal /kg) en goteo en un lapso de 4 h cada 8 h; comenzar 8 h después de la primera dosis (véanse las instrucciones del fabricante); una vez que el número de parásitos < 1% y el paciente puede ingerir fármacos, el tratamiento se completará con quinina por vía oral, en las mismas dosis que se sigue con la quinidina o un ciclo de quinina = 7 días en el sudeste de Asia (tres días en África o América del Sur).

[h] Consultar los datos del fabricante del gluconato de quinidina (Eli Lilly Co, Indianápolis, IN, febrero, 2002).

Los regímenes en cuestión se basan en recomendaciones publicadas por los US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Las recomendaciones que se incluyen, a pesar de que están actualizadas a la fecha de elaboración de este texto, pueden cambiar con el paso del tiempo. Se pueden obtener datos actualizados en la página web www.cdc.gob/travel. Las recomendaciones y el tratamiento asequibles difieren de un país a otro en naciones industrializadas, países en desarrollo y regiones con paludismo endémico; en éstas, se pueden obtener antipalúdicos sin receta, pero los fármacos más eficaces suelen ser controlados por organizaciones gubernamentales.

Fuente: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx; Acceso: 12 de enero, 2010.

50 capítulo

Quimioterapia de infecciones por protozoarios: amebosis, giardiosis, tricomoniosis, tripanosomiosis, leishmaniosis y otras enfermedades por protozoarios

Los seres humanos son hospedadores de una amplia variedad de parásitos protozoarios que pueden ser transmitidos a través de insectos vectores, directamente de otros reservorios mamíferos o de una persona a otra. El sistema inmunitario desempeña una función crucial en la protección contra las consecuencias patológicas de las infecciones por protozoarios. Así, las infecciones oportunistas con protozoarios son prominentes en lactantes, individuos con cáncer, receptores de trasplante y aquellos que reciben fármacos inmunodepresores o antibioticoterapia extensa, y en personas con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Como no se dispone de vacunas eficaces, la quimioterapia ha sido el único método práctico para tratar a los individuos infectados y para reducir la transmisión. Muchos fármacos con actividad contra protozoarios son tóxicos en dosis terapéuticas, un problema que se exacerba con el incremento de la resistencia farmacológica.

INTRODUCCIÓN A LAS INFECCIONES POR PROTOZOARIOS EN SERES HUMANOS

AMEBOSIS. La amebosis afecta a casi 10% de la población mundial, por lo común individuos que viven en la pobreza, condiciones de hacinamiento y en áreas con malas instalaciones sanitarias. Se han aislado de personas infectadas tres especies diferentes de *Entamoeba*, que son idénticas desde el punto de vista morfológico pero con aspectos genéticos diferentes (*E. histolytica*, *E. dispar* y *E. moshkovskii*), de las cuales *E. histolytica* causa 10% de las infecciones en seres humanos. Sólo este microorganismo causa enfermedad y requiere tratamiento.

Los seres humanos son el único hospedador conocido para estos protozoarios, los cuales se transmiten de manera casi exclusiva por vía fecal-oral. Los quistes ingeridos de *E. histolytica* provenientes de agua o alimentos contaminados sobreviven a la acción del ácido gástrico y se transforman a *trofozoítos* que residen en el colon. El resultado de la infección por *E. histolytica* es variable. Muchos individuos permanecen asintomáticos pero excretan la forma infecciosa, el quiste, lo que los hace una fuente para infectar otros individuos. En otros individuos, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa colónica con colitis y diarrea sanguinolenta (disentería amebiana). En una pequeña proporción de pacientes, los trofozoítos invaden la mucosa colónica, alcanzan la circulación portal y viajan hacia el hígado, donde se establecen y dan origen a un absceso hepático amebiano.

La base del tratamiento para la amebosis es el metronidazol o sus análogos tinidazol y ornidazol. Como el metronidazol se absorbe bien en el intestino, las concentraciones podrían no ser terapéuticas en la luz del colon y el fármaco es menos eficaz contra quistes. Por tanto, los pacientes con amebosis (colitis amebiana o absceso hepático amebiano) deben recibir un fármaco luminal para erradicar cualquier trofozoíto de *E. histolytica* que colonice la luz intestinal. Los fármacos luminales también se utilizan para el tratamiento de individuos asintomáticos infectados con *E. histolytica*. La *paromomicina* es un aminoglucósido no absorbible y el yodoquinol, un compuesto derivado de la 8-hidroxiquinolina, son agentes luminales eficaces. El furoato de diloxanida, que antes se consideraba el fármaco luminal preferido para la amebosis, no se encuentra disponible en Estados Unidos. La *nitazoxanida* ha sido aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la criptosporidiosis y giardiosis y también tiene actividad contra *E. histolytica*.

GIARDIOSIS. La giardiosis es causada por *Giardia intestinalis*, un protozoarios flagelado que es prevalente en todo el mundo y que es la infección intestinal por protozoarios reportada más a menudo en Estados Unidos. La infección surge por la ingestión del quiste del parásito, que se encuentra en agua o alimentos contaminados con heces.

La infección con *Giardia* ocasiona uno de tres síndromes: un estado de portador asintomático, diarrea aguda que cede en forma espontánea, o diarrea crónica. Por lo común, es eficaz la quimioterapia por un ciclo de cinco días de *metronidazol*, aunque el tratamiento puede repetirse o prolongarse en algunos casos. Una dosis de *tinidazol* probablemente sea superior al metronidazol para el tratamiento de la giardiosis. La *paromomicina* se ha utilizado para el tratamiento de mujeres embarazadas a fin de evitar cualquier posible efecto mutágeno de otros fármacos. La *nitazoxanida*, N-(nitrotiazolil) salicilamida y el tinidazol se han aprobado para el tratamiento de la giardiosis en niños menores de 12 años de edad con buena respuesta inmunitaria. La furazolidona se ha retirado del comercio estadounidense.

TRICOMONIOSIS. La tricomoniosis es causada por un protozoario flagelado, *Trichomonas vaginalis*. El microorganismo coloniza el aparato genitourinario del ser humano, donde causa vaginitis en las mujeres y, con menos frecuencia, uretritis en varones. La tricomoniosis es una enfermedad de transmisión sexual y se ha asociado con incremento en el riesgo de adquirir infección por VIH. Sólo se han identificado formas de *trofozoítos* de *T. vaginalis* en secreciones infectadas.

El metronidazol es el fármaco preferido para el tratamiento de la tricomoniosis. El tinidazol, otro nitroimidazol, parece ser mejor tolerado que el metronidazol y se ha utilizado con éxito en dosis elevadas para el tratamiento de *T. vaginalis* resistente al metronidazol.

TOXOPLASMOSIS. La toxoplasmosis es una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii*. Aunque los gatos y otros felinos son los hospedadores naturales, se han recuperado quistes hísticos (*bradizoítos*) de mamíferos de todas las especies. Las rutas comunes para la infección en seres humanos son:

- Ingestión de carne mal cocida que contiene quistes hísticos.
- Ingestión de hortalizas contaminadas que contienen ovoquistes infecciosos.
- Contacto directo con heces de gatos que están contaminadas con ovoquistes.
- Infección fetal transplacentaria con taquizoítos por infección aguda en la madre.

La enfermedad aguda suele ser en forma espontánea y rara vez es necesario el tratamiento. Los individuos con inmunodepresión se encuentran en riesgo de desarrollar encefalitis por toxoplasma por reactivación de los quistes hísticos depositados en el encéfalo. El tratamiento primario para la encefalitis por toxoplasma consiste en la administración de antagonistas del folato como *pirimetamina* y *sulfadiazina* junto con *ácido folínico* (*leucovorín*). El tratamiento debe interrumpirse en casi 40% de los casos por efectos tóxicos, principalmente por el compuesto sulfa; la *clindamicina* puede ser sustituida por sulfadiazina sin pérdida de la eficacia. Regímenes alternativos combinan azitromicina, claritromicina, atovacuona o dapsona con trimetoprim-sulfametoxazol o pirimetamina y ácido folínico con menor toxicidad, pero menos eficacia. La *espiramicina* se concentra en el tejido placentario y se utiliza para el tratamiento de toxoplasmosis aguda adquirida en el embarazo a fin de evitar la transmisión al feto. Si se detectan infecciones fetales, se administra una combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico a la madre (sólo las primeras 12 a 14 semanas del embarazo) y al recién nacido en el periodo posnatal. La espiramicina no está disponible en Estados Unidos.

CRIPTOSPORIDIOSIS. El *Cryptosporidium* es un parásito protozoario con forma de coco que causa diarrea. *Cryptosporidium parvum* y *C. hominis* parecen explicar la mayor parte de las infecciones en seres humanos. Los *ovoquistes* infecciosos en heces pueden diseminarse por contacto directo de humano a humano o por suministros de agua contaminados.

Después de la ingestión, los ovoquistes maduros se digieren, liberando *esporozoítos* que invaden las células epiteliales del hospedador. En la mayor parte de los individuos, la infección cede en forma espontánea. Sin embargo, en pacientes con sida y otros individuos con inmunodepresión, la gravedad de la diarrea puede ser indicación para hospitalización. El tratamiento más eficaz para la criptosporidiosis en pacientes con sida es el restablecimiento de la función inmunitaria a través de tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART) (capítulo 59). La *nitazoxanida* ha mostrado actividad en el tratamiento de la criptosporidiosis en niños con buena respuesta inmunitaria y tal vez sea eficaz en adultos con buena respuesta inmunitaria. Su eficacia en niños y adultos con infección por VIH y sida no se ha establecido con claridad.

TRIPANOSOMIOSIS. La tripanosomiosis africana o "enfermedad del sueño" es causada por una subespecie de hemoflagelado, *Trypanosoma brucei*, que se transmite por la picadura de los mosquitos tsetse del género *Glossina*. Restringidos en gran medida al África subsahariana, la infección causa enfermedad grave en seres humanos y también pone en riesgo al ganado (*nagana*), ocasionando desnutrición proteínica. En seres humanos, la infección es letal a menos que se dé tratamiento. Se calcula que 500 000 africanos portan la infección y más de 50 millones de personas se encuentran en riesgo de padecer la enfermedad.

El parásito es completamente extracelular y las etapas tempranas de la infección en seres humanos se caracterizan por el hallazgo de parásitos en replicación en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos sin afección del sistema nervioso central (SNC) (etapa 1); la enfermedad en etapa 2 se caracteriza por afección del SNC. Los síntomas de enfermedad temprana incluyen enfermedad febril, linfadenopatía, esplenomegalia y en ocasiones miocarditis, que es consecuencia de la diseminación sistémica de los parásitos. Hay dos tipos de tripanosomiosis africana: la variedad africana oriental (rodesiana; *T. brucei rhodesiense*) produce una forma progresiva y rápidamente letal de la enfermedad caracterizada por afección temprana del SNC y con frecuencia insuficiencia cardiaca terminal; el tipo africano occidental (gambiano; *T. brucei gambiense*) con enfermedad caracterizada por afección tardía del SNC y una evolución más prolongada que progresa a los síntomas clásicos de enfermedad del sueño a lo largo de meses a años. Los

síntomas neurológicos incluyen confusión, déficit sensitivo, signos psiquiátricos, alteración del ciclo del sueño y progresión al coma y muerte.

El tratamiento estándar para la enfermedad en etapas tempranas es la *pentamidina* para *T. brucei gambiense* y suramina para *T. brucei rhodesiense*. Ambos compuestos deben administrarse por vía parenteral por periodos prolongados y no es eficaz contra la enfermedad en etapas tardías. La fase de afección al SNC tradicionalmente se ha tratado con melarsoprol (disponible en los CDC), un fármaco muy tóxico que causa encefalopatía reactiva letal en casi 2 a 10% de los pacientes que reciben el tratamiento. Además, la falta de respuesta a este fármaco ha llevado a un incremento en el número de fallas terapéuticas. La *eflornitina* es un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, una enzima fundamental en el metabolismo de las poliaminas que constituye la única alternativa para el tratamiento de la enfermedad en etapas avanzadas. Tiene eficacia en las etapas temprana y tardía de la infección del ser humano por *T. brucei gambiense*; sin embargo, es ineficaz como monoterapia para infecciones producidas por *T. brucei rhodesiense*. La eflornitina tiene efectos secundarios menos importantes en comparación con el melarsoprol y es más eficaz que este último para el tratamiento de la tripanosomiosis gambiana en etapas avanzadas, lo que sugiere que la eflornitina es el mejor tratamiento disponible de primera línea para esta forma de la enfermedad. El *tratamiento combinado de nifurtimox-eflornitina* (NECT) permite una exposición más breve a la eflornitina con buena eficacia y reducción de los efectos secundarios.

La *tripanosomiosis americana* o *enfermedad de Chagas* es una zoonosis causada por *Trypanosoma cruzi* que afecta alrededor de 15 millones de personas de México a Argentina y Chile. La forma crónica de la enfermedad ocurre en adultos y es la principal causa de miocardiopatía, megaesófago, megacolon y muerte. Los triatómidos hematófagos que infestan las viviendas rurales de personas pobres más a menudo transmiten esta infección en niños pequeños; en áreas endémicas también puede ocurrir la transmisión transplacentaria. Para el tratamiento de esta infección se utilizan dos fármacos nitroheterocíclicos, el *nifurtimox* (disponible en los CDC) y el *benznidazol*; ambos suprimen la parasitemia y pueden curar la fase aguda de la enfermedad de Chagas en 60 a 80% de los casos; ambos fármacos son tóxicos y deben tomarse por periodos prolongados.

LEISHMANIOSIS. Esta enfermedad es una zoonosis compleja transmitida por vectores, causada por casi 20 diferentes especies de protozoarios que invaden los macrófagos; los protozoarios pertenecen al género *Leishmania*. Los mamíferos pequeños y los caninos por lo general actúan como reservorios para estos patógenos, que pueden transmitirse a seres humanos por picaduras de mosquitos del género *Phlebotomus*.

En orden creciente de afección sistémica y gravedad clínica potencial, los principales síndromes de leishmaniosis en seres humanos se han clasificado en enfermedad *cutánea*, *mucocutánea*, *cutánea difusa* y *visceral* (*kala azar*). La forma cutánea de leishmaniosis por lo general cede en forma espontánea, con curación en tres a 18 meses después de la infección. Sin embargo, esta forma de la enfermedad puede dejar cicatrices desfigurantes. Las formas mucocutánea, cutánea difusa y visceral de la enfermedad no se resuelven sin tratamiento. La leishmaniosis visceral causada por *L. donovani* es letal a menos que se trate. El tratamiento clásico para todos los géneros de Leishmania es el *antimonio pentavalente* (gluconato sódico de antimonio; estibogluconato sódico); existe una amplia resistencia a este producto en la India, aunque permanece su utilidad en otras partes del mundo. Como alternativa, la *anfotericina B liposómica* es muy eficaz para la leishmaniosis visceral y a la fecha es el fármaco preferido para la enfermedad resistente a los derivados del antimonio. El tratamiento de la leishmaniosis ha sufrido cambios importantes por el éxito del primer fármaco de administración oral con actividad, la *miltefosina*. El fármaco también parece ser prometedor para el tratamiento de la enfermedad cutánea y para el tratamiento de perros, un reservorio animal importante de la enfermedad. La paromomicina se ha utilizado con éxito como fármaco parenteral para la enfermedad visceral y las preparaciones tópicas de paromomicina han mostrado eficacia en casos de enfermedad cutánea.

OTRAS INFECCIONES POR PROTOZOARIOS. A continuación se comentan infecciones menos comunes por protozoarios en seres humanos.

Babesiosis, enfermedad causada por *Babesia microti* o *B. divergens*, una zoonosis transmitida por picadura de garrapata que a la revisión superficial se comporta como paludismo, ya que los parásitos invaden a los eritrocitos y producen una enfermedad febril con hemólisis y hemoglobinuria. La infección suele ser leve y ceder en forma espontánea, pero puede ser grave e incluso letal en individuos con asplenia o en individuos con inmunodepresión grave. A la fecha, el tratamiento recomendado es la combinación de *clindamicina y quinidina* para la enfermedad grave y la combinación de *azitromicina y atovacuona* para las infecciones leves a moderadas.

Balantidiosis, enfermedad causada por un protozoario ciliado, *Balantidium coli*, que causa una infección del colon que puede confundirse con amebosis. A diferencia de esta última, la infección suele responder al tratamiento con *tetraciclina*.

Isospora belli es un parásito coccidio que causa diarrea en individuos con sida y que responde el tratamiento con *trimetoprim-sulfametoxazol*. *Cyclospora cayetanensis* causa diarrea que cede en forma espontánea en hospedadores sanos y que puede causar diarrea prolongada en individuos con sida.

Microsporidia es un parásito micótico eucariota unicelular que causa varios síndromes, incluida diarrea en individuos con inmunodepresión. Las infecciones con *Microsporidia* se han tratado con éxito con *albendazol*, un inhibidor de la polimerización de β-tubulina (capítulo 51). Los individuos con inmunodepresión con microsporidiosis intestinal por *E. bieneusi* (que no responde tan bien al albendazol) se han tratado con éxito con el antimicrobiano *fumagilina*.

FÁRMACOS CON ACTIVIDAD CONTRA PROTOZOARIOS

Para facilitar la revisión, los múltiples fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades por protozoarios, diferentes al paludismo, se presentan en orden alfabético.

ANFOTERICINA B

La farmacología, formulación y toxicología de la anfotericina B se revisan en el capítulo 57.

Efecto contra los protozoarios. La anfotericina B es un fármaco muy eficaz contra *Leishmania* y causa curación en > 90% de los casos de leishmaniosis visceral y ser fármaco preferido para los casos resistentes a los derivados del antimonio. Es un fármaco de segunda línea para la leishmaniosis cutánea o de mucosas, donde ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de individuos con inmunodepresión. La preparación lipídica del fármaco tiene menor toxicidad, pero el costo del fármaco y la dificultad de administración permanecen como un problema en regiones endémicas.

Mecanismo de acción. Las bases para la acción de la anfotericina B contra leishmania es similar a las actividades antimicóticas del fármaco (capítulo 57). La anfotericina forma complejos con los precursores de ergosterol en la membrana celular, formando poros que permiten el paso de iones al interior de la célula. La leche humana tiene composición similar de esterol con los patógenos micóticos, y el fármaco se une a estos esteroles de manera preferencial sobre el colesterol del hospedador. No se ha encontrado resistencia significativa al fármaco después de casi 30 años de uso como fármaco antimicótico.

Usos terapéuticos. Los regímenes típicos de 10 a 20 mg/kg de dosis total administrados en dosis divididas en 10 a 20 días en goteo intravenoso han producido tasas de curación > 95%. En Estados Unidos, la FDA recomendó la administración de 3 mg/kg por vía intravenosa en los días 1 a 5, 14 y 21 para una dosis total de 20 mg/kg. Datos recientes sugieren que una dosis de 5 mg/kg seguida de tratamiento o por siete a 14 días con miltefosina oral fue eficaz en la curación de la leishmaniosis visceral y este esquema de dosificación requiere estudio adicional.

CLOROQUINA

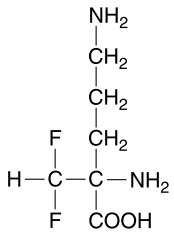
La farmacología y toxicología de la cloroquina se revisan en el capítulo 49 (Antipalúdicos). La FDA aprobó el uso de la cloroquina para la *amebosis extraintestinal* en dosis de 1 g (600 mg de fármaco base) por día durante dos días, seguido de 500 mg/día por al menos dos a tres semanas. Por lo general el tratamiento se combina con un amebicida intestinal eficaz.

FUROATO DE DILOXANIDA

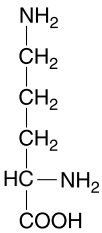
Es un derivado de la dicloroacetamida, que es muy eficaz como fármaco luminal para el tratamiento de la infección por *E. histolytica*, pero que ya no se encuentra disponible en Estados Unidos.

EFLORNITINA

La eflornitina (α-D,L difluorometilornitina) es un inhibidor catalítico irreversible de la ornitina descarboxilasa, la enzima que cataliza el primer paso en la biosíntesis de poliaminas (putrescina, espermidina, espermina) y que limita la velocidad de la reacción, que es necesaria para la división celular y para la diferenciación celular normal. En la tripanosomiosis, es necesaria la espermidina para la síntesis de tripantiona, un conjugado de espermidina y glutatión que sustituye muchas de las funciones del glutatión en el parásito.



EFLORNITINA



ORNITINA

La eflornitina a la fecha se utiliza para el tratamiento de la tripanosomiosis africana occidental (gambiana) causada por *T. brucei gambiense*; el fármaco es ineficaz en gran medida en la tripanosomiosis africana oriental. El régimen terapéutico difícil de la eflornitina limita su uso. Este fármaco ya no se encuentra disponible para su uso por vía sistémica en Estados Unidos, pero se encuentra disponible para el tratamiento de la tripanosomiosis gambiana por solicitud especial a los CDC. La eflornitina es más seguro y más eficaz que el melarsoprol para la enfermedad del sueño gambiana en etapas avanzadas y es el tratamiento recomendado de primera línea para esta enfermedad cuando puede proporcionarse un cuidado adecuado por su administración.

Efectos contra el tripanosomas. La eflornitina es un fármaco citotásico que tiene varios efectos bioquímicos en los tripanosomas, todos los cuales son consecuencia del agotamiento de las poliaminas. Las enzimas parasitarias y humanas son igualmente susceptibles a la inhibición por la eflornitina; sin embargo, las enzimas de los mamíferos se recambian con rapidez, mientras que la enzima del parásito es estable y esta diferencia desempeña una función crucial en la toxicidad selectiva. Las células de *T. brucei rhodesiense* son menos sensibles a la inhibición por eflornitina en comparación con las células de *T. brucei gambiense*; estudios *in vitro* sugieren que la dosis eficaz se incrementa en 10 a 20 veces en las células resistentes. No se comprenden las bases moleculares para las necesidades de dosis mucho más elevadas en *T. brucei rhodesiense.*

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La eflornitina se administra por goteo intravenoso. El fármaco no se une a las proteínas plasmáticas, pero se distribuye bien y penetra hacia el líquido cefalorraquídeo, donde debe alcanzar concentraciones estimadas de al menos 50 μmol para distribuirse bien y penetrar hacia el líquido cefalorraquídeo. La depuración renal después de la administración intravenosa es rápida (2 ml/kg/min) con > 80% de eliminación del fármaco por el riñón en gran medida sin cambios. Algunos estudios indican que la suramina incrementa la captación de eflornitina hacia el sistema nervioso central y que podría reducir la dosis necesaria de eflornitina.

Usos terapéuticos. La eflornitina se utiliza para el tratamiento de la tripanosomiosis africana occidental causada por *T. brucei gambiense*, en etapas tardías. El régimen preferido para pacientes adultos es de 100 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 6 h en infusión para 2 h durante 14 días. Las tasas de respuesta exceden 90% para pacientes en etapas avanzadas. Los niños (< 12 años de edad) reciben dosis más elevadas de eflornitina (150 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 6 h por 14 días) con base en datos previos de que ésta alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y sangre que fueron significativamente menores en niños que en adultos. El ciclo de tratamiento con eflornitina se ha reducido a siete días en combinación con nifurtimox. Este protocolo de combinación, NECT, utiliza un ciclo acortado de eflornitina con nifurtimox oral, con el siguiente esquema de dosificación: 400 mg/kg/día administrada por vía intravenosa cada 12 h a lo largo de 2 h por siete días más nifurtimox (15 mg/kg/día por vía oral en tres dosis divididas [cada 8 h]) durante 10 días. La eflornitina tiene menos éxito para el tratamiento de pacientes con sida con tripanosomiosis africana occidental, tal vez porque las defensas del hospedador desempeñan una función crítica en la eliminación de *T. brucei gambiense* tratado con este fármaco.

Toxicidad y efectos secundarios. La eflornitina causa reacciones adversas que por lo general son reversibles con el retiro del fármaco. El dolor abdominal y las cefaleas son síntomas prominentes, seguidos de reacciones en el sitio de la inyección. También se han observado infecciones hísticas y neumonía. La reacción más grave reportada incluye picos febriles (6%), convulsiones (4%) y diarrea (2%). La tasa de letalidad para la eflornitina (cercana a 1.2%) es significativamente más baja en comparación con la de melarsoprol (4.9%) y la eflornitina en términos generales es mejor que el melarsoprol con respecto a la eficacia y seguridad. Puede ocurrir hipoacusia reversible después del tratamiento prolongado con dosis orales. Las dosis terapéuticas de eflornitina son grandes y requieren la administración simultánea de volúmenes sustanciales de líquidos intravenosos. Esto conlleva limitaciones prácticas significativas en sitios distantes y puede causar sobrecarga de líquidos en individuos susceptibles.

FUMAGILINA

Éste es otro macrólido poliénico acíclico. Es un análogo sintético de TNP-470 que es tóxico para la *Microsporidia*.

La fumagilina se utiliza por vía tópica para el tratamiento de la queratoconjuntivitis causada por *E. hellem* en dosis de 3 a 10 mg/ml en una solución salina equilibrada. Para el tratamiento de la microsporidiosis intestinal causada por *E. bieneusi*, la fumagilina se utiliza en dosis de 20 mg por vía oral cada 8 h por dos semanas. Los efectos secundarios de la fumagilina pueden incluir dolor abdominal cólico, náusea, vómito y diarrea. También se ha reportado trombocitopenia y neutropenia reversibles. En Estados Unidos no se ha aprobado para el tratamiento sistémico de las infecciones por *Microsporidia*.

La fumagilina se utiliza ampliamente para el tratamiento de *Nosema apis*, un patógeno de las abejas del género *Microsporidia*. La fumagilina y TNP-470 también inhiben la angiogénesis y suprimen el crecimiento tumoral. TNP-470 se encuentra en estudios clínicos como fármaco antineoplásico (capítulo 61). La metionina-aminopeptidasa-2 humana (MetAP2) es el objetivo farmacológico para la actividad antitumoral de estos fármacos y se ha identificado un gen que codifica a MetAP2 en el genoma de *E. cuniculi*, un parásito del género *Microsporidia*.

8-HIDROXIQUINOLINAS

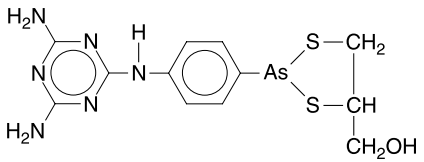
Las 8-hidroxiquinolinas halogenadas como yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína) y clioquinol (yodo clorohidroxiquinoleína) se han utilizado como fármacos luminales para la eliminación de la colonización intestinal con *E. histolytica*.

El yodoquinol es más seguro y es el único disponible como fármaco oral en Estados Unidos. Cuando se utiliza en dosis apropiadas (sin exceder nunca 2 g/día con una duración del tratamiento no mayor de 20 días en adultos) son poco comunes los efectos secundarios. Sin embargo, el uso de estos fármacos, en especial con dosis que exceden 2 g/día por periodos prolongados, conlleva riesgos significativos. La reacción tóxica más importante relacionada principalmente con el clioquinol es la neuropatía mielóptica subaguda. La neuropatía periférica es una manifestación menos grave de neurotoxicidad por estos fármacos. La administración de yodoquinol en dosis altas a niños con diarrea crónica se ha asociado con atrofia óptica y pérdida permanente de la visión.

Sin embargo, por su perfil de efectos secundarios superior, se prefiere la paromomicina como fármaco luminal para la amebosis; aunque el yodoquinol es una alternativa razonable. Éste se utiliza en combinación con metronidazol para el tratamiento de individuos con colitis amebiana o absceso hepático amebiano, pero puede utilizarse como único fármaco para individuos asintomáticos infectados con *E. histolytica*. La dosis recomendada de yodoquinol para adultos es de 650 mg cada 8 h por 20 días, mientras que para los niños se administran 10 mg/kg de peso corporal por día por vía oral tres veces al día (sin exceder 1.95 g/día) por 20 días.

MELARSOPROL

Pese al hecho de que causa encefalopatía a menudo letal en 2 a 10% de los pacientes, este fármaco es el único para tratar las etapas avanzadas de la tripanosomiosis africana oriental (CNS) causada por *T. brucei rhodesiense*. Aunque el melarsoprol es eficaz contra la tripanosomiosis africana occidental causada por *T. brucei gambiense*, la eflornitina se considera el tratamiento de primera línea para esta enfermedad. El uso continuo de melarsoprol en el campo indica la falta de tratamientos alternativos para etapas avanzadas de la enfermedad del sueño.



MELARSOPROL

El melarsoprol está disponible como solución en propilenglicol al 3.6% para su administración intravenosa. En Estados Unidos se encuentra disponible sólo a través de los CDC.

Mecanismo de acción; actividad contra los protozoarios. El melarsoprol se metaboliza a óxido de melarsen, el fármaco activo. Los arsenóxidos reaccionan ávidamente y de forma reversible con grupos sulfhidrilo y por tanto causan la desactivación de muchas enzimas. El melarsoprol reacciona con tripanotiona reductasa. Secuestra a la tripanotiona y causa inhibición de la tripanotiona reductasa, lo que tendría consecuencias letales para la célula; sin embargo, este mecanismo de acción aún no se ha probado. Se ha incrementado la falla terapéutica por resistencia de los tripanosomas al melarsoprol y algunas de las cepas resistentes se encuentran en el orden de magnitud menos sensible para el fármaco. La resistencia al melarsoprol probablemente incluya alteraciones en el transporte. El transportador de adenina-adenosina, conocido como *transportador P2* es un ejemplo. Tiene actividad sobre el melarsoprol y sobre la pentamidina y berenilo; las mutaciones puntuales en este transportador se encuentran en cepas resistentes al melarsoprol. Se ha identificado otro transportador, HAPT1 y la pérdida concomitante de los transportadores P2 y HAPT1 ocasiona un alto nivel de resistencia cruzada al melarsen y la pentamidina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El melarsoprol siempre se administra por inyección intravenosa lenta, con cuidado de evitar la infiltración hacia los tejidos circundantes, ya que el fármaco es muy irritante. Es un profármaco que se metaboliza con rapidez (semivida, 30 min) a óxido de melarsen, la forma activa del fármaco. Una cantidad pequeña, pero de importancia terapéutica del fármaco alcanza el líquido cefalorraquídeo y tiene efectos letales en los tripanosomas que infectan el SNC. El compuesto se excreta con rapidez y 70 a 80% del arsénico aparece en las heces.

Usos terapéuticos. El melarsoprol es el único fármaco eficaz disponible para el tratamiento de la meningoencefalitis tardía por tripanosomiosis africana oriental (de Rodesia), que tiene una letalidad de 100% si no se da tratamiento. El fármaco también es eficaz en las etapas hemolinfáticas tempranas de estas infecciones, pero a causa de su toxicidad, se reserva para el tratamiento de las infecciones en etapa tardía. Los pacientes infectados con *T. brucei rhodesiense* que sufren recaída después de un ciclo de melarsoprol suelen responder a un segundo ciclo del fármaco. En cambio,

los pacientes infectados con *T. brucei gambiense* que no se curan con melarsoprol rara vez se benefician del tratamiento repetido con este fármaco. Tales pacientes a menudo responden bien al tratamiento con eflornitina.

Para *T. brucei gambiense* se recomienda un ciclo de 10 días continuos con 2.2 mg/kg/día, lo que equivale a un tratamiento más prolongado. Para *T. brucei rhodesiense*, los CDC recomiendan tres ciclos de tres dosis diarias con periodos de reposo de siete días. La primera serie se administra con 1.8, 2.7 y 3.6 mg/kg en los días 1, 2 y 3, respectivamente. Las series subsiguientes son de 3.6 mg/kg/día. Se desarrolla encefalopatía más a menudo en pacientes con *T. brucei rhodesiense* que en individuos con *T. brucei gambiense*. La administración simultánea de prednisolona se emplea a menudo a lo largo del ciclo terapéutico.

Toxicidad y efectos secundarios. El tratamiento con melarsoprol se asocia con toxicidad y morbilidad significativas. A menudo ocurre una reacción febril después de la inyección del fármaco, en especial si la parasitemia es elevada. La complicación más grave afecta al sistema nervioso. Ocurre encefalopatía reactiva nueve a 11 días después de iniciado el tratamiento en casi 5 a 10% de los pacientes, ocasionando la muerte en casi la mitad de estos individuos. Ocurre neuropatía periférica en aproximadamente 10% de los pacientes que reciben melarsoprol. Son poco comunes la hipertensión y daño miocárdico, aunque es poco frecuente el estado de choque. Ocurre albuminuria con frecuencia y cualquier evidencia de daño hepático renal puede necesitar la modificación del tratamiento. Son comunes el vómito y el dolor abdominal cólico, pero su incidencia puede reducirse al inyectar melarsoprol con lentitud en pacientes en ayuno, en decúbito dorsal.

Contraindicaciones y precauciones. El melarsoprol debe administrarse sólo a pacientes bajo supervisión hospitalaria. El inicio del tratamiento durante un episodio febril se ha asociado con incremento en la incidencia de encefalopatía reactiva. La administración de melarsoprol a pacientes con lepra puede precipitar eritema nudoso. El uso de este fármaco está contraindicado durante epidemias de gripe. Se han reportado reacciones hemolíticas graves en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El fármaco puede utilizarse durante el embarazo.

METRONIDAZOL

El metronidazol y los nitroimidazoles relacionados tienen actividad *in vitro* contra una amplia variedad de protozoarios parásitos y bacterias anaerobias. El metronidazol tiene eficacia clínica en el tratamiento de la tricomoniosis, amebosis y giardiosis así como en diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias obligadas, lo que incluye *Bacteroides*, *Clostridium* y bacterias microaerofílicas como *Helicobacter sp*. y *Campylobacter sp*. El metronidazol manifiesta su actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos anaerobios gramnegativos, lo que incluye *Bacteroides sp*. y bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas. Los bacilos grampositivos que no esporulan a menudo son resistentes, al igual que las bacterias aerobias y las anaerobias facultativas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE RESISTENCIA. El metronidazol es un profármaco que requiere la activación del grupo nitro por los microorganismos susceptibles. A diferencia de sus contrapartes anaerobias, los patógenos anaerobios y microaerofílicos (p. ej., protozoarios y mitocondrias como *T. vaginalis*, *E. histolytica* y *Giardia lamblia* así como varias bacterias anaerobias) contienen componentes de transporte de electrones que tienen suficiente potencial de óxido reducción negativo para donar electrones al metronidazol. La transferencia de electrones forma un anión radical nitro muy reactivo que destruyen los microorganismos susceptibles por mecanismos mediados por radicales que afectan al DNA. El metronidazol sufre de reciclamiento catalítico; la pérdida del electrón por parte del metabolito activo regenera el compuesto original. El incremento de las concentraciones de oxígeno inhibe la citotoxicidad inducida por el metronidazol, porque el oxígeno compite con el metronidazol por los electrones producidos para el metabolismo energético. Así, el oxígeno puede disminuir la activación reductora del metronidazol e incrementar el reciclamiento del fármaco activo. Los microorganismos anaerobios y microaerofílicos susceptibles al metronidazol obtienen su energía de la fermentación oxidativa de cetoácidos como el piruvato. La descarboxilación del piruvato, catalizada por la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR) produce electrones que reducen la ferredoxina, que a su vez realizan la acción catalítica de sus electrones a los receptores biológicos de electrones o al metronidazol.

Está bien documentada la resistencia clínica al metronidazol para *T. vaginalis*, *G. lamblia* y diversas bacterias anaerobias y microaerofílicas. La resistencia se correlaciona con la alteración de la capacidad de captación de oxígeno, lo que ocasiona elevadas concentraciones locales de oxígeno, disminución de la activación de metronidazol y reciclamiento inútil del fármaco activado. Otras cepas resistentes han reducido las concentraciones de PFOR y ferredoxina, lo que podría explicar su respuesta a dosis elevadas de metronidazol. En el caso de *Bacteroides sp*., la resistencia al metronidazol se ha vinculado con una familia de genes de resistencia a nitroimidazol (*nim*) que pueden ser codificados al nivel cromosómico o episómico. Estos genes *nim* parecen codificar una nitroimidazol reductasa que es capaz de convertir el 5-nitroimidazol a 5-aminoimidazol, con lo que se interrumpe la formación del grupo nitro selectivo que causa la destrucción microbiana.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN. Se cuenta con preparaciones de metronidazol para administración oral, intravenosa, intravaginal y tópica. El fármaco suele absorberse por completo y con rapidez después de la administración oral y se distribuye a un volumen aproximado similar al del agua corporal total; menos de 20% del

fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Existe una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática para las dosis de 200 a 2 000 mg. Las dosis repetidas cada 6 a 8 h causan acumulación del fármaco en cierta medida. La semivida del metronidazol en plasma es cercana a 8 h. Con la excepción de la placenta, el metronidazol penetra bien hacia los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye secreciones vaginales, líquido seminal, saliva, leche materna y líquido cefalorraquídeo. Después de una dosis oral, 75% del metronidazol marcado se elimina a través de la orina, en gran medida como metabolitos formados por el hígado por la oxidación de la cadena lateral del fármaco, un derivado hidroxi y un derivado ácido; casi 10% del fármaco se recupera sin cambios. Suelen encontrarse dos metabolitos principales. El metabolito hidroxi tiene una semivida larga (alrededor de 12 h) y posee una actividad contra tricomonas cercana a 50% en comparación con el metronidazol. Se ha observado la formación de glucurónidos. En la flora intestinal se forman pequeñas cantidades de metabolitos reducidos. La orina de algunos pacientes puede adquirir un color oscuro rojizo por la presencia de pigmentos no identificados derivados del fármaco. El metabolismo oxidativo del metronidazol es inducido por el fenobarbital, prednisona, rifampicina y tal vez por el etanol, mientras que se inhibe por la cimetidina.

USOS TERAPÉUTICOS. El metronidazol cura la infección genital por *T. vaginalis* en más de 90% de los casos. El régimen terapéutico preferido consiste en 2 g de metronidazol en dosis única para varones y mujeres. El tinidazol, que tiene una semivida más prolongada que el metronidazol, también se utiliza en dosis única de 2 g y parece proporcionar una respuesta equivalente o mejor. Cuando se necesitan ciclos repetidos o dosis más elevadas para infecciones recurrentes o que no se curan, se recomienda un intervalo de cuatro a seis semanas entre los ciclos terapéuticos. Durante cada ciclo de tratamiento deben realizarse mediciones del recuento de leucocitos antes, durante y después de cada ciclo. Los fracasos terapéuticos por la presencia de cepas de *T. vaginalis* resistentes al metronidazol se han vuelto más comunes. La mayor parte de los casos pueden tratarse con éxito mediante la administración de una segunda dosis de 2 g de metronidazol tanto al paciente como a su pareja sexual. Además del tratamiento oral, el uso de un gel tópico que contiene 0.75% de metronidazol o un supositorio con 500 a 1 000 mg podría ser beneficioso en los casos resistentes al tratamiento.

El metronidazol es el fármaco preferido para el tratamiento de todas las formas sintomáticas de amebosis, lo que incluye colitis amebiana y absceso hepático amebiano. La dosis recomendada es de 500 a 750 mg de metronidazol administrados por vía oral cada 8 h por siete a 10 días o para niños, 35 a 50 mg/kg/día administrado en tres dosis divididas por siete a 10 días. El absceso hepático amebiano se ha tratado exitosamente con ciclos cortos (2.4 g/día en dosis única oral por dos días) de metronidazol o tinidazol. *E. histolytica* persiste en la mayor parte de los pacientes que se recuperan de un episodio agudo de amebosis después del tratamiento con metronidazol, de forma que se recomienda que tales individuos reciban tratamiento con un amebicida luminal. Aunque es eficaz para el tratamiento de la giardiosis, el metronidazol no está aprobado para el tratamiento de esta infección en Estados Unidos. Sin embargo, se ha aprobado el uso de tinidazol para el tratamiento de la giardiosis en forma de una dosis única de 2 g y es el tratamiento apropiado, de primera línea.

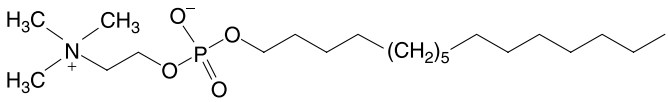
El metronidazol es un fármaco de relativamente bajo costo y versátil con eficacia contra una amplia variedad de bacterias aerobias y microaerofílicas. Se usa para el tratamiento de infecciones graves por bacterias anaerobias susceptibles, lo que incluye *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* y *Helicobacter*. El fármaco también se administra en combinación con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones polimicrobianas con bacterias aerobias y anaerobias. Alcanza concentraciones eficaces en la clínica en huesos, articulaciones y sistema nervioso central. Puede administrarse por vía intravenosa cuando no es posible la administración oral. El metronidazol se utiliza como componente de la profilaxis para la cirugía colorrectal y se emplea como único fármaco para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Se utiliza en combinación con otros antibióticos y con un inhibidor de la bomba de protones en regímenes para el tratamiento de la infección por *H. pylori* (capítulo 45). El metronidazol se utiliza como tratamiento primario para la infección por *Clostridium difficile*, la principal causa de colitis seudomembranosa; también se utiliza en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn que tienen fisuras perianales y enfermedad colónica.

Toxicidad, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Los efectos secundarios comunes son cefalea, náusea, resequedad de boca y sabor metálico. En ocasiones experimental diarrea, vómito y molestias abdominales. El mareo, vértigo y rara vez la encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia son efectos neurotóxicos que son indicación para la interrupción del metronidazol. El fármaco también debe suspenderse si hay parestesias de las extremidades. La desaparición de la neuropatía sensitiva grave puede ser lenta o incompleta. La urticaria, rubor facial y prurito indican sensibilidad al fármaco que requieren su interrupción. El metronidazol rara vez causa síndrome de Stevens Johnson, que puede ser más común entre individuos que reciben dosis elevadas de metronidazol y tratamiento simultáneo con mebendazol, un antiemético. Se han reportado disuria, cistitis y sensación de presión pélvica. El metronidazol tiene un efecto similar al disulfiram y algunos pacientes experimentan molestias abdominales, vómito, rubor facial o cefalea si beben bebidas alcohólicas durante o en los tres días siguientes al tratamiento con este fármaco. No deben administrarse de manera simultánea metronidazol y disulfiram o cualquier fármaco que se comporte como disulfiram ya que pueden desencadenarse estados confusionales y psicóticos. El metronidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad activa del SNC por su posible neurotoxicidad. El fármaco también puede precipitar signos del SNC o toxicidad por litio en pacientes que reciben dosis elevadas de este electrólito. El metronidazol puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes

warfarínicos. La dosis de metronidazol debe reducirse en pacientes con enfermedad hepática grave. No se recomienda el uso en el primer trimestre del embarazo.

MILTEFOSINA

La miltefosina es un análogo de la alquilfosfocolina desarrollado originalmente como antineoplásico. Tiene actividad curativa contra leishmaniosis visceral y también parece ser eficaz contra las formas cutáneas de la enfermedad. Su principal inconveniente es su teratogenicidad y no deben utilizarse en mujeres embarazadas.



MILTEFOSINA

Efectos contra los protozoarios. La miltefosina es el primer tratamiento disponible por vía oral para la leishmaniosis. Es un tratamiento seguro y eficaz para la leishmaniosis visceral y ha mostrado una eficacia > 90% contra algunos parásitos que causan la leishmaniosis cutánea. No se comprende aún el mecanismo de acción de la miltefosina. Estudios realizados en *Leishmania* sugieren que el fármaco puede alterar el metabolismo de los lípidos, la señalización celular o la biosíntesis de anclas de glucosilfosfatidilinositol. Las mutaciones en una ATPasa tipo P que pertenecen a la translocasa de aminofosfolípido en apariencia disminuye la captación del fármaco y confieren resistencia al mismo.

Absorción, distribución, destino y excreción. La miltefosina se absorbe bien por vía oral y se distribuye a todo el organismo humano. Se carece de datos farmacocinéticos detallados, con la excepción de que tiene una semivida prolongada (una a cuatro semanas). Las concentraciones plasmáticas son proporcionales con la dosis.

Usos terapéuticos. La miltefosina oral se ha registrado para su uso en India para el tratamiento de la leishmaniosis visceral: para adultos > 25 kg, 100 mg diariamente dividido en dos tomas; para adultos < 25 kg, 50 mg al día en una dosis durante 28 días; para niños, 2.5 mg/kg/día en dos dosis divididas. En Estados Unidos, la dosis recomendada para la enfermedad cutánea y visceral es de 2.5 mg/kg/día (dosis máxima de 150 mg/día) por 28 días, administrada en dos dosis divididas. El compuesto no puede administrarse por vía intravenosa porque tiene actividad hemolítica.

Toxicidad y efectos secundarios. Se han reportado vómito y diarrea como efecto secundario frecuente hasta en 60% de estos pacientes. También se ha reportado elevación de la creatinina sérica y de las transaminasas hepáticas. Estos efectos suelen ser leves y reversibles. Por su potencial teratógeno, la miltefosina está contraindicada en mujeres embarazadas.

NIFURTIMOX Y BENZNIDAZOL

Ambos fármacos se utilizan en el tratamiento de la tripanosomiosis americana causada por *T. cruzi*. Nifurtimox es un análogo nitrofurano y el benznidazol es un análogo de nitroimidazol que puede obtenerse en Estados Unidos a través de los CDC.

Efecto contra los protozoarios y mecanismo de acción. El nifurtimox y benznidazol tienen actividad contra los *Tripanosomas s* en las formas tripomastigote y amastigote de *T. cruzi*. El nifurtimox también tiene actividad contra *T. brucei* y puede ser curativo contra las etapas temprana y tardía de la enfermedad (véase la revisión sobre tratamiento combinado de nifurtimox con eflornitina). Los efectos del nifurtimox y benznidazol contra los *Tripanosomas s* se derivan de su activación por la nitrorreductasa mitocondrial dependiente de NADH a aniones de radical nitro y que parecen explicar los efectos contra los *Tripanosomas s*. Los radicales anión nitro generados forman uniones coherentes con macromoléculas, que ocasionan daño celular, lo que incluye peroxidación lipídica y lesión de membrana, inactivación enzimática y lesión del DNA.

Absorción, distribución, destino y excreción. El nifurtimox se absorbe bien después de su administración oral con concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 3.5 h. Menos de 0.5% de la dosis se excreta en la orina. La semivida es cercana a 3 h. Se han encontrado concentraciones elevadas de varios metabolitos no identificados; el nifurtimox sufre biotransformación rápida, probablemente a través de un efecto de primer paso presistémico. Se desconoce si los metabolitos tienen alguna actividad contra los tripanosomas.

Usos terapéuticos. El nifurtimox y benznidazol se emplean en el tratamiento de la tripanosomiosis americana (enfermedad de Chagas) causada por *T. cruzi*. Por aspectos de toxicidad, el benznidazol es el tratamiento preferido. Ambos fármacos reducen de manera notable la parasitemia, la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad aguda de Chagas con cura parasitológica en 80% de estos casos. En la forma crónica de la enfermedad, la cura parasitológica es posible hasta en 50% de los pacientes, aunque el fármaco es menos eficaz que en la etapa aguda. La respuesta clínica de la

enfermedad aguda al tratamiento farmacológico varía con la región geográfica; las cepas del parásito en Argentina, sur de Brasil, Chile y Venezuela parecen ser más susceptibles que aquellas ubicadas en la región central de Brasil. Las recomendaciones actuales son que los pacientes menores de 50 años de edad con enfermedad en fase aguda o crónica reciente, sin miocardiopatía avanzada, deben recibir tratamiento. En pacientes mayores de 50 años de edad, el tratamiento es opcional porque disminuye la tolerancia del fármaco. El tratamiento se recomienda para pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor o que son positivos para VIH. El tratamiento con nifurtimox o benznidazol se inicia tan pronto como sea posible después de la exposición para personas en riesgo de infección por *T. cruzi* en accidentes de laboratorio o por transfusiones de sangre.

Ambos fármacos se administran por vía oral. El nifurtimox se administra a adultos con infección aguda (> 17 años de edad) a dosis de 8 a 10 mg/kg/día en tres a cuatro dosis divididas por 90 días; en niños de uno a 10 años de edad, 15 a 20 mg/kg/día en tres a cuatro dosis divididas por 90 días; en prepúberes de 11 a 16 años de edad, la dosis diaria es de 12.5 a 15 mg/kg/día administrada con base en el mismo esquema. Para el benznidazol, el tratamiento recomendado para adultos (> 13 años de edad) es de 5 a 7 mg/kg/día en dos dosis divididas por 60 días, mientras que los niños de hasta 12 años de edad reciben 10 mg/kg/día. Si ocurren molestias gástricas o pérdida de peso durante el tratamiento, debe reducirse la dosis. Debe evitarse la ingestión de alcohol. El nifurtimox se utiliza en combinación con eflornitina en el tratamiento de las etapas tardías de enfermedad del sueño por *T. brucei gambiense*.

Toxicidad y efectos secundarios. Los efectos secundarios son comunes y varían desde reacciones de hipersensibilidad (p. ej., dermatitis, fiebre, ictericia, infiltración pulmonar, anafilaxis) a complicaciones dependientes de la dosis y de la edad, principalmente relacionadas con el tubo digestivo y con el sistema nervioso central y periférico. Son comunes la náusea y el vómito, así como las mialgias y debilidad. La neuropatía periférica y los síntomas GI son en especial comunes después del tratamiento prolongado; estas últimas complicaciones pueden ocasionar pérdida de peso y evitar el tratamiento adicional. Por la gravedad de la enfermedad de Chagas y la falta de fármacos superiores, existen pocas contraindicaciones absolutas para el uso de estos fármacos.

NITAZOXANIDA

La *nitazoxanida* (*N*-[nitrotiazolil] salicilamida) es un antiparasitario oral sintético de amplio espectro (capítulo 51). La nitazoxanida es un tratamiento aprobado por la FDA para la criptosporidiosis y giardiosis en niños.

Efecto antimicrobiano. La nitazoxanida y su metabolito activo, tizoxanida (desacetil-nitazoxanida) inhibe *in vitro* la proliferación de esporozoítos y ovocitos de *C. parvum* e inhibe el crecimiento de trofozoítos de *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*. La nitazoxanida también tiene actividad demostrada contra helmintos intestinales.

Mecanismo de acción. La nitazoxanida interfiere con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima PFOR, que es esencial para el metabolismo anaerobio en protozoarios y bacterias.

Absorción, distribución, destino y excreción. Después de la administración oral, la nitazoxanida sufre hidrólisis con rapidez a su metabolito activo, tizoxanida, el cual sufre conjugación para dar origen al glucurónido de tizoxanida. La biodisponibilidad después de una dosis oral es excelente y las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos se observan 1 a 4 h después de la administración. La tizoxanida se une a las proteínas plasmáticas en > 99.9%. La tizoxanida se excreta en la orina, bilis y heces, y el glucurónido de tizoxanida se excreta en orina y bilis.

Usos terapéuticos. En Estados Unidos, la nitazoxanida se aprobó para el tratamiento de la infección por *G. intestinalis* (eficacia terapéutica de 85 a 90% para la respuesta clínica) y de la diarrea causada por *Cryptosporidium* (eficacia terapéutica de 56 a 88% para la respuesta clínica) en adultos y niños mayores de un año de edad. La eficacia de la nitazoxanida en niños (o adultos) con infección por *Cryptosporidium* y sida no se ha establecido con claridad. La dosis recomendada para niños de 12 a 47 meses de edad es de 100 mg de nitazoxanida cada 12 h por tres días; en niños de cuatro a 11 años, la dosis es de 200 mg de nitazoxanida cada 12 h por tres días. Se dispone de una tableta de 500 mg adecuada para dosificación en adultos (cada 12 h). La nitazoxanida se ha utilizado como único tratamiento para infecciones por parásitos intestinales (protozoarios y helmintos). La eliminación eficaz de los parásitos después del tratamiento con nitazoxanida se ha observado para *G. intestinalis*, *E. histolytica*, *E. dispar*, *B. hominis*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *I. belli*, *H. nana*, *T. trichiura*, *A. lumbricoides* y *E. vermicularis*, aunque en algunos casos se requiere más de un ciclo terapéutico. También se ha utilizado en el tratamiento de infecciones con *G. intestinalis* que son resistentes a metronidazol y albendazol.

Toxicidad y efectos secundarios. Los efectos secundarios son poco comunes. En la mayor parte de los individuos que la consumen se observa una coloración verdosa en la orina. La nitazoxanida se ha clasificado como categoría B durante el embarazo, con base en estudios de teratogenicidad y fertilidad en animales.

PAROMOMICINA

La paromomicina (aminosidina) es un aminoglucósido que se utiliza por vía oral para el tratamiento de la infección por *E. histolytica*, criptosporidiosis y giardiosis. Se ha utilizado la formulación tópica para el

tratamiento de la tricomoniosis; se ha utilizado la administración parenteral para casos de leishmaniosis visceral.

Mecanismo de acción; absorción, distribución, destino y excreción. La paromomicina comparte el mismo mecanismo de acción que la neomicina y carbenicilina (se une a la subunidad ribosomal 30) y tiene el mismo espectro de actividad antibacteriana. El fármaco no se absorbe en el tubo digestivo y, por tanto, sus acciones después de la administración oral se limitan al tubo digestivo; se recupera 100% de la dosis oral en las heces. La paromomicina está disponible en Estados Unidos sólo para su uso oral.

Efectos antimicrobianos; usos terapéuticos. La paromomicina es el fármaco preferido para el tratamiento de la colonización intestinal por *E. histolytica* y se utiliza en combinación con metronidazol para el tratamiento de la colitis amebiana y absceso hepático amebiano. Son poco comunes los efectos secundarios con la administración oral, pero incluyen dolor abdominal y cólico, dolor epigástrico, náusea, vómito, esteatorrea y diarrea. Rara vez se han reportado casos de exantema y cefalea. La dosificación en adultos es de 500 mg por vía oral cada 8 h por 10 días, mientras que para niños es de 25 a 30 mg/kg/día en tres dosis orales divididas. Se han utilizado preparaciones en crema al 6.25% para el tratamiento de la tricomoniosis vaginal en pacientes en las que ha fracasado el tratamiento con metronidazol. Se han reportado curaciones, pero el tratamiento puede complicarse con ulceraciones vulvovaginales. La paromomicina también es eficaz como preparación tópica que contiene paromomicina al 15% en combinación con cloruro de metilbenzonio al 12% para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea. Los fármacos se administran por vía parenteral solos o en combinación con antimonio para el tratamiento de la leishmaniosis visceral. Se ha recomendado la paromomicina como tratamiento para la giardiosis en mujeres embarazadas, cuando está contraindicada la administración de metronidazol y como fármaco alternativo para *G. intestinalis* resistente al metronidazol.

PENTAMIDINA

La pentamidina es una diamina aromática con carga positiva. Tiene un amplio espectro de actividad contra varios protozoarios patógenos y algunos hongos.

La pentamidina está disponible en forma de su sal di-isotionato para inyección o para su uso en aerosol. Esta sal es muy hidrosoluble; sin embargo, las soluciones deben utilizarse con rapidez porque la pentamidina es inestable en solución.

Efectos contra protozoarios y contra hongos. La pentamidina se utiliza para el tratamiento de las infecciones por *T. brucei* gambiense en etapas tardías y tiene menor eficacia contra *T. brucei rhodesiense*. Es un fármaco alternativo para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, así como para el tratamiento y profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis* causada por *Pneumocystis jiroveci*. El diminazeno es diamidina relacionada que se utiliza como alternativa de bajo costo a la pentamidina para el tratamiento de la tripanosomiosis africana en etapas tempranas.

Mecanismo de acción y resistencia. Se desconoce el mecanismo de acción de las diamidinas. Los compuestos muestran múltiples efectos sobre un parásito dado y actúan por diferentes mecanismos en distintos parásitos. Múltiples transportadores causan la captación de pentamidina y muchos se explican en el hecho de que existe poca resistencia a este fármaco observada en campos aislados, pese a su uso por años como fármaco profiláctico.

Absorción, distribución, destino y excreción. El isetionato de pentamidina se absorbe más o menos bien en los sitios de administración parenteral. Después de una dosis intravenosa única, el fármaco desaparece del plasma con una semivida aparente de varios minutos a unas cuantas horas y concentraciones plasmáticas máximas después de la inyección intramuscular en el lapso de 1 h. La semivida de eliminación es larga (semanas a meses); 70% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Este compuesto, que tiene una elevada carga, se absorbe mal por vía oral y no cruza la barrera hematoencefálica, lo que explica su falta de eficacia contra la tripanosomiosis en etapas avanzadas. Se han utilizado inhalaciones de aerosoles de pentamidina para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis*; la administración del fármaco por esta vía ocasiona poca absorción sistémica y menor toxicidad en comparación con la administración intravenosa.

Usos terapéuticos. El isetionato de pentamidina se utiliza para el tratamiento de las infecciones en etapas tempranas por *T. brucei gambiense* y se administra por inyección intramuscular en dosis única de 4 mg/kg/día por siete días. La pentamidina se utilizado con éxito en ciclos de 15 a 20 dosis intramusculares de 4 mg/kg cada tercer día para el tratamiento de la leishmaniosis visceral. Este compuesto proporciona una alternativa al tratamiento con derivados del antimonio, formulaciones lipídicas de anfotericina o miltefosina, pero en términos generales es el peor tolerado.

La pentamidina es uno de los fármacos o combinaciones farmacológicas utilizadas para tratar o evitar las infecciones por *Pneumocystis*. La neumonía por *Pneumocystis* (PCP) es la principal causa de mortalidad en individuos con sida y puede ocurrir en pacientes con inmunodepresión por otros mecanismos. El trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco preferido para el tratamiento y prevención de la PCP (capítulo 52). La pentamidina se reserva para dos indicaciones: 1) en dosis intravenosa diaria de 4 mg/kg por 21 días para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis* grave en individuos que no pueden tolerar el trimetoprim-sulfametoxazol y que no son elegibles para fármacos

alternativos (p. ej., atovacuona o la combinación de clindamicina y primaquina); 2) como "tratamiento de rescate" para individuos con neumonía por *Pneumocystis* que no responden al tratamiento inicial (por lo general trimetoprim-sulfametoxazol; la pentamidina puede ser menos eficaz que la combinación de clindamicina primaquina o atovacuona para esta indicación).

La pentamidina se administra como preparación en aerosol para la prevención de neumonía por *Pneumocystis* en individuos en riesgo, que no pueden tolerar el trimetoprim-sulfametoxazol y que no parecen elegibles para tratamiento con dapsona (sola o en combinación con pirimetamina) o atovacuona. Los individuos elegibles para profilaxis de neumonía por *Pneumocystis* son aquellos con infección por VIH y recuentos CD4 < 200/mm^3 e individuos con infecciones por VIH y fiebre inexplicada persistente o candidosis orofaríngea. Para la profilaxis se administra isetionato de pentamidina una vez al mes en dosis de 300 mg por dosis en solución nebulizada al 5 a 10% en 30 a 45 min. Aunque es conveniente, la pentamidina en aerosol tiene varias desventajas, lo que incluye su incapacidad para alcanzar al *Pneumocystis* en sitios extrapulmonares, la falta de eficacia contra cualquier otro patógeno oportunista potencial y un ligero incremento en el riesgo de neumotórax.

Toxicidad y efectos secundarios. Casi 50% de los individuos que reciben el fármaco a la dosis recomendada muestra algunos efectos secundarios. La administración intravenosa de pentamidina puede asociarse con hipotensión, taquicardia y cefalea. Estos efectos podrían ser secundarios a la unión de pentamidina a receptores de imidazolina y pueden aminorarse al hacer más lenta la administración en goteo. Puede ocurrir hipoglucemia en cualquier momento durante el tratamiento con pentamidina, la cual puede poner en riesgo la vida. Es fundamental vigilar con cuidado la concentración de glucosa en sangre. En algunos pacientes se ha observado, de manera paradójica, pancreatitis, hiperglucemia y desarrollo de diabetes dependiente de insulina. La pentamidina es nefrotóxica (alrededor de 25% de los pacientes tratados muestran datos de disfunción renal) y si las concentraciones séricas de creatinina se incrementaron > 1.0 a 2.0 mg/100 ml, puede ser necesario interrumpir el fármaco de manera transitoria o cambiar a un fármaco alternativo. Otros efectos secundarios incluyen exantema cutáneo, tromboflebitis, anemia, neutropenia y elevación de las enzimas hepáticas. La administración intramuscular de pentamidina se asocia con el desarrollo de abscesos estériles en el sitio de la inyección, los cuales pueden infectarse de manera secundaria; la mayor parte de los autores recomienda la administración intravenosa. La pentamidina en aerosol se asocia con pocos efectos secundarios.

ESTIBOGLUCONATO SÓDICO

El estibogluconato sódico (gluconato sódico de antimonio) es un compuesto pentavalente de antimonio que ha sido la base del tratamiento de la leishmaniosis. El aumento en la resistencia a los derivados de antimonio ha reducido su eficacia y por tanto ya no es de utilidad en la India, donde hoy en día se recomienda miltefosina y anfotericina B lipídica. En Estados Unidos, el estibogluconato sódico puede obtenerse en los CDC.

Mecanismo de acción. Los derivados pentavalentes del antimonio, que son relativamente no tóxicos, actúan como profármacos que se reducen a formas más tóxicas de Sb^{3+} que destruyen los amastigotes en los fagolisosomas de los macrófagos. Después de la reducción, parece que el fármaco interfiere con el sistema de oxidorreducción de tripanotiona, Sb^{3+} induce una salida rápida de tripanotiona y glutatión de la célula y también inhibe la tripanotiona reductasa, con lo que causa pérdida significativa de potencial de reducción de tioles en las células.

Absorción, distribución, destino y excreción. El fármaco se administra por vía intravenosa o intramuscular; no es activo si se administra por vía oral. El fármaco se absorbe con rapidez y su volumen de distribución aparente es cercano a 0.22 L/kg y se elimina en dos fases. La primera tiene una semivida cercana a 2 h y la segunda es mucho más lenta ($t_{1/2}$ = 33 a 76 h). La prolongada fase de eliminación terminal puede reflejar la conversión de Sb^{5+} a un compuesto Sb^{3+} tóxico que se encuentra concentrado y que se libera con lentitud de los tejidos. El fármaco se elimina a través de la orina.

Usos terapéuticos. El estibogluconato sódico se administra por vía parenteral. El tratamiento estándar es de 20 mg/kg/día por 21 días para la enfermedad cutánea y de 28 días para la leishmaniosis visceral. El incremento de la resistencia ha comprometido en gran medida la eficacia de los compuestos de antimonio y el estibogluconato es obsoleto hoy en día en la India. La anfotericina B liposómica es un tratamiento alternativo recomendado para la leishmaniosis visceral (*kala azar*) en la India o para la leishmaniosis de mucosas en general; la miltefosina es un compuesto oral eficaz que con probabilidad será más utilizado. El tratamiento intralesional se ha recomendado como un método seguro y alternativo para el tratamiento de la enfermedad cutánea. Los niños por lo general toleran bien el fármaco con el mismo esquema de dosificación por kilogramo utilizado para los adultos. Los pacientes que responden favorablemente muestran mejoría clínica en una a dos semanas después del inicio del tratamiento. El fármaco puede administrarse en días alternos o por intervalos más prolongados si ocurren reacciones desfavorables en especial en individuos debilitados. Los pacientes infectados con VIH representan un reto, porque por lo general presentan recaídas después del tratamiento inicial exitoso, ya sea con compuestos derivados de antimonio pentavalente o con anfotericina B.

Toxicidad y efectos secundarios. En general, los regímenes con dosis altas de estibogluconato sódico se toleran bastante bien; las reacciones tóxicas suelen ser reversibles y la mayor parte de ellas ceden después de interrumpir el trata-

miento. Los efectos secundarios encontrados más a menudo incluyen dolor en el sitio de la inyección, pancreatitis química en casi todos los pacientes, elevación de las concentraciones séricas de transaminasas en sangre, depresión de la médula ósea manifestada como disminución del recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en sangre periférica, dolor articular y muscular, debilidad, malestar general, cefalea, náusea, dolor abdominal y lesiones cutáneas. Se ha reportado polineuropatía reversible. La anemia hemolítica y lesión renal son manifestaciones poco comunes de la toxicidad con derivados del antimonio, al igual que el estado de choque y la muerte súbita.

SURAMINA

La *suramina sódica* es un tripanocida hidrosoluble; las soluciones se deterioran con rapidez en el aire y sólo deben utilizarse soluciones preparadas recientemente. En Estados Unidos, la suramina se encuentra disponible sólo a través de los CDC.

Efectos antiparasitarios. La suramina es un tripanocida de acción relativamente lenta (> 6 h *in vitro*) con gran actividad clínica contra *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*. Se desconoce su mecanismo de acción. Es probable que la toxicidad selectiva sea consecuencia de la capacidad del parásito para captar el fármaco por endocitosis mediada por receptores del fármaco unido a proteínas y teniendo una función relevante la interacción de lipoproteínas de baja densidad para este evento. La suramina puede inhibir varias enzimas de tripanosomas y humanas y los receptores no se relacionan con sus efectos antiparasitarios. No existe un consenso para el mecanismo de acción y la falta de cualquier resistencia significativa señala múltiples objetivos farmacológicos potenciales.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Como el fármaco no se absorbe después de su consumo oral, la suramina se administra por vía intravenosa para evitar la inflamación local y la necrosis relacionada con las inyecciones subcutánea o intramuscular. Después de su administración, el fármaco muestra una farmacocinética compleja con variabilidad interindividual considerable. El fármaco se une en 99.7% con proteínas plasmáticas y tiene una semivida terminal de eliminación de 41 a 78 días. La suramina no se metaboliza de manera apreciable; la depuración renal representa casi 80% de la eliminación del compuesto del organismo. Una cantidad muy pequeña de suramina penetra en el líquido cefalorraquídeo, lo que es compatible con su característica polar y la falta de eficacia una vez que el sistema nervioso central ha sido invadido por tripanosomas.

Usos terapéuticos. La suramina es el tratamiento de primera línea para la infección en etapas tempranas por *T. brucei rhodesiense*. Como sólo pequeñas cantidades del fármaco alcanzan el encéfalo, la suramina se utiliza sólo para el tratamiento de la tripanosomiosis africana en etapas tempranas (antes de que ocurra la afección del SNC). El tratamiento de la tripanosomiosis africana activa no debe iniciarse hasta 24 h después de una punción lumbar diagnóstica, para asegurar que no haya afección del SNC y debe tenerse precaución si el paciente tiene oncocercosis (ceguera de río) por la posibilidad de desencadenar una reacción de Mazzotti (exantema pruriginoso, fiebre, malestar general, hinchazón de ganglios linfáticos, eosinofilia, artralgias, taquicardia, hipotensión y tal vez ceguera permanente). La suramina se administra con lentitud en inyección intravenosa, en solución acuosa al 10%. La dosis normal para adultos con infección por *T. brucei rhodesiense* es de 1 g. Se recomienda emplear una dosis de prueba de 200 mg al inicio para detectar sensibilidad, después de lo cual se administra una dosis intravenosa (en los días 1, 3, 7, 14 y 21). La dosis pediátrica es de 20 mg/kg, administrada en el mismo esquema. Los pacientes con mal estado general deben tratarse con dosis más bajas durante la primera semana. Los pacientes que presentan recaídas después del tratamiento con suramina deben recibir tratamiento con melarsoprol.

Toxicidad y efectos secundarios. La reacción inmediata más grave consiste en náusea, vómito, estado de choque y pérdida de la conciencia, esta última es una complicación poco común (ocurre en alrededor de uno de cada 2 000 pacientes). Las reacciones inmediatas comunes incluyen malestar general, náusea y fatiga. El problema encontrado más a menudo después de varias dosis de suramina es la toxicidad renal, que se manifiesta por albuminuria y complicaciones neurológicas tardías lo que incluye cefalea, sabor metálico, parestesias y neuropatía periférica. Tales complicaciones suelen desaparecer de manera espontánea a pesar de continuar con el tratamiento. Otras reacciones menos frecuentes incluyen vómito, diarrea, estomatitis, escalofríos, dolor abdominal y edema. Se debe vigilar en forma estrecha a los pacientes que reciben suramina. El tratamiento no debe continuarse en pacientes que muestran intolerancia a las dosis iniciales y el fármaco debe emplearse con gran precaución en individuos con insuficiencia renal.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

51 capítulo Quimioterapia de las infecciones por helmintos

Las infecciones por helmintos, o gusanos parasitarios, afectan a más de 2 000 millones de personas en todo el mundo (figura 51-1). En regiones tropicales con pobreza rural, donde la prevalencia es máxima, es frecuente la infección simultánea por más de un tipo de helminto.

Los gusanos patógenos para los seres humanos son *Metazoa* y se pueden clasificar en *nematodos* o gusanos redondos y dos tipos de *platelmintos: trematodos* y *tenias* (*cestodos*). Estos eucariotas biológicamente diversos varían con respecto a ciclo de vida, estructura corporal, desarrollo, fisiología, ubicación dentro del hospedero y susceptibilidad a la quimioterapia. Las formas inmaduras invaden a los seres humanos a través de la piel o el tubo digestivo y evolucionan para convertirse en gusanos adultos bien diferenciados con distribuciones características en los tejidos. Con algunas excepciones, como *Strongyloides* y *Echinococcus*, estos organismos no pueden completar su ciclo de vida y se reproducen dentro del hospedero humano para producir progenie madura. Por consiguiente, el grado de exposición a estos gusanos determina el número de parásitos que infecta al hospedero. En segundo lugar, cualquier reducción del número de organismos adultos mediante quimioterapia es persistente a menos que ocurra reinfección. La densidad de helmintos parasitarios en una población infectada no tiene una distribución uniforme y suele mostrar una distribución binomial negativa según la cual relativamente pocas personas portan la carga parasitaria más intensa y esto da por resultado un aumento de la morbilidad en estos individuos que también contribuyen desproporcionadamente a la transmisión.

Los *antihelmínticos* son fármacos que actúan localmente en la luz intestinal y producen la expulsión de los gusanos del tubo digestivo, o en forma sistémica contra los helmintos que residen fuera del tubo digestivo. El tratamiento de muchos helmintos que residen en los tejidos, como los parásitos filariásicos, no es del todo eficaz. Cada vez se aprecia más la repercusión de las infecciones por helmintos en la salud y la educación de los niños de edad escolar. En un esfuerzo de salud pública masivo, las organizaciones internacionales relacionadas con la salud están promoviendo la utilización periódica y frecuente de fármacos antihelmínticos en escuelas como un medio para controlar la morbilidad causada por geohelmintos y esquistosomas en países en vías de desarrollo. Los programas de control que utilizan antihelmínticos figuran entre los esfuerzos de salud más extensos en todo el mundo y cada año centenares de millones de personas reciben tratamiento.

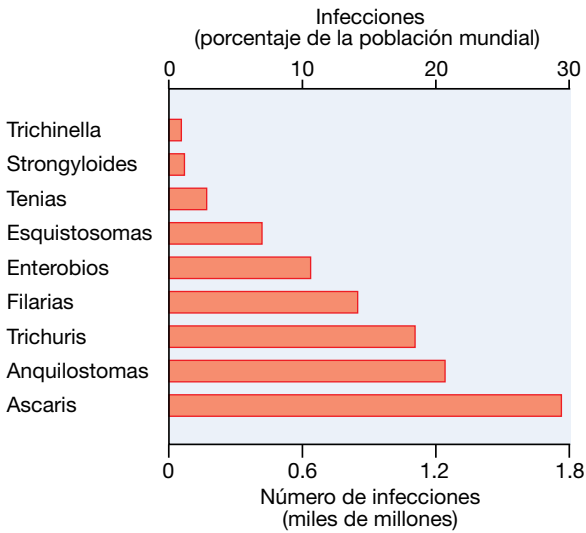


Figura 51-1 *Frecuencia relativa de infecciones helmínticas en todo el mundo.*

Este capítulo se divide en dos partes principales:

- Presentación clínica y quimioterapia recomendada para las infecciones helmínticas más frecuentes.
- Propiedades farmacológicas de antihelmínticos específicos.

INFECCIONES POR HELMINTOS Y SU TRATAMIENTO

NEMATODOS

Los principales parásitos nematodos de seres humanos comprenden los *helmintos transmitidos por el contacto con el suelo* (STH; a veces conocidos como "geohelmintos") y los *nematodos filariásicos*. Las principales infecciones por STH (*ascariosis, tricuriosis* y *anquilostomosis*) son algunas de las infecciones más frecuentes en los países en vías de desarrollo. Los fármacos que se utilizan más ampliamente para disminuir la morbilidad son los antihelmínticos benzimidazoles (BZ), sea albendazol o mebendazol (figura 51-2).

NEMATODOS: *ASCARIS LUMBRICOIDES.* *Ascaris lumbricoides* puede afectar de 70 a 90% de las personas en algunas regiones tropicales; también se observa en climas templados. Las personas se infectan mediante la ingestión de alimento o suelo contaminado con huevecillos de *A. lumbricoides* embrionarios.

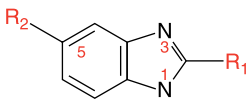
Los antihelmínticos preferidos son los benzimidazoles, mebendazol y albendazol, y el fármaco de amplio espectro pamoato de pirantel. La curación con cualesquiera de estos fármacos puede lograrse en casi 100% de los casos. El mebendazol y el albendazol se prefieren para el tratamiento de la ascariosis asintomática a moderada pero se debiera utilizar con precaución para tratar las infecciones por áscaris intensas, solas o con anquilostomas. Algunos médicos recomiendan el empleo de pirantel para las infecciones intensas por áscaris. Este fármaco paraliza a los gusanos antes de su expulsión.

TOXOCARIOSIS: *TOXOCARA CANIS.* Esta infección zoonótica, causada por el áscari canino *Toxocara canis,* es una helmintiosis frecuente en Norteamérica y Europa.

Tres síndromes principales se deben a infección por *T. canis*: larva migratoria visceral (VLM), larva migratoria ocular (OLM) y toxocariosis encubierta (CTox). CTox puede representar una causa no bien reconocida de asma y convulsiones. El tratamiento específico de VLM se reserva para pacientes con síntomas graves, persistentes o progresivos. Albendazol es el fármaco de elección. En cambio, son controvertibles los tratamientos antihelmínticos para OLM y CTox.

ANQUILOSTOMA: *NECATOR AMERICANUS, ANCYLOSTOMA DUODENALE.* Estas especies de anquilostomas muy relacionadas infectan a cerca de mil millones de personas de países en vías desarrollo (figura 51-1).

N. americanus es el anquilostoma predominante en todo el mundo, en tanto que *A. duodenale* es focalmente endémico en Egipto y en partes del norte de la India y China. Las larvas de anquilostomas viven en el suelo y penetran la piel expuesta. Después de llegar a los pulmones, las larvas emigran hacia la cavidad oral y son tragadas. Después de adherirse a la mucosa del intestino delgado los gusanos adultos que se forman se alimentan de la sangre del hospedero. Existe una relación general entre el número de anquilostomas (densidad de anquilostomas) según se determina mediante los recuentos de huevecillos fecales y la pérdida de sangre por las heces. A diferencia de las infecciones



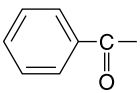
R_2	R_1	DERIVADO
H—		Tiabendazol
	—$NHCO_2CH_3$	Mebendazol
$CH_3CH_2CH_2S$—	—$NHCO_2CH_3$	Albendazol

Figura 51-2 *Estructura de los benzimidazoles.*

intensas por *Ascaris* y *Trichuris*, que ocurren predominantemente en niños, las infecciones intensas por anquilostomas también se presentan en adultos, incluidas mujeres en edad de procrear. Aunque los suplementos de hierro (y la transfusión en casos graves) a menudo son útiles en individuos con anemia grave por deficiencia de hierro, el principal objetivo del tratamiento es eliminar de los intestinos a los anquilostomas adultos que se alimentan de sangre. El albendazol es el compuesto de primera elección y se considera superior al mebendazol para eliminar los anquilostomas adultos del tubo digestivo. El albendazol oral es el fármaco de elección para tratar la *larva migratoria cutánea* o "erupción serpiginosa", que se debe con más frecuencia a la migración cutánea de las larvas del anquilostoma del perro, *A. braziliense*. La ivermectina oral o tópica es un *tiabendazol* que también se puede utilizar.

TRICOCÉFALOS: TRICHURIS TRICHIURA. La infección por *Trichuris* (*tricocéfalo*) se adquiere por la ingestión de huevos embrionarios. En los niños, las densidades intensas de *Trichuris* pueden originar colitis, síndrome disentérico por *Trichuris* y prolapso rectal. El mebendazol y el albendazol son los compuestos más eficaces para tratar *Trichuris*. Los dos fármacos proporcionan reducciones importantes de las densidades de gusanos en los hospederos aun cuando se utilicen en una sola dosis. Sin embargo, una "curación" (es decir, eliminación de la carga total de gusanos) suele precisar un ciclo de tratamiento durante tres días.

LOMBRICES: *STRONGYLOIDES STERCORALIS.* *S. stercoralis* es distintivo entre los helmintos en que puede completar su ciclo vital dentro del hospedero humano; infecta de 30 a 100 millones de personas en el mundo, más a menudo en los trópicos y en otros lugares calientes y húmedos. En Estados Unidos, la estrongiloidosis es todavía endémica en la región de los Apalaches y en partes sudamericanas.

Las larvas infecciosas en el suelo contaminado con heces penetran la piel y las mucosas, se desplazan hacia los pulmones y finalmente maduran para convertirse en gusanos adultos en el intestino delgado, donde residen. Muchas personas infectadas no tienen síntomas, pero algunas presentan exantemas, síntomas digestivos inespecíficos y tos. La enfermedad diseminada potencialmente letal, conocida como el *síndrome de hiperinfección*, puede ocurrir en personas inmunodeprimidas, incluso décadas después de la infección inicial cuando la reproducción del parásito en el intestino delgado no logra ser controlada por una respuesta inmunitaria competente. La ivermectina es el fármaco de elección para el tratamiento de la estrongiloidosis.

OXIUROS: *ENTEROBIUS VERMICULARIS.* *Enterobius* es una de la infecciones por helmintos más frecuente en climas templados, incluido Estados Unidos.

Aunque este parásito raras veces produce complicaciones graves, el prurito en la región perianal y perineal puede ser intenso y la rascadura puede ocasionar una infección secundaria. En pacientes del género femenino, los gusanos pueden vagar en el sistema genital y penetrar hacia la cavidad peritoneal. Puede sobrevenir salpingitis o incluso peritonitis. Dado que la infección fácilmente se disemina a través de los miembros de una familia, una escuela o una institución, el médico debe decidir si conviene tratar a todos los individuos en contacto estrecho con una persona infectada. El pamoato de pirantel, el mebendazol y el albendazol son muy eficaces. Las dosis orales individuales de cada uno se deben repetir después de dos semanas. Cuando su utilización se combina con normas rígidas de higiene personal, se puede lograr una proporción muy alta de curaciones.

TRIQUINOSIS: *TRICHINELLA SPIRALIS.* *T. spiralis* es un parásito nematodo zoonótico ubicuo. La triquinosis en Estados Unidos y en los países en vías de desarrollo suele deberse a que se consume carne de venados y de cerdos salvajes mal cocida o no cocinada.

Cuando son liberadas por el contenido ácido del estómago, las larvas enquistadas maduran hacia formas adultas en el intestino. Los adultos luego producen larvas infecciosas que invaden los tejidos, sobre todo el músculo esquelético y el corazón. La infección grave puede ser mortal, pero es más frecuente que produzca dolor muscular intenso y complicaciones cardiacas. La infección es fácilmente evitable mediante la cocción minuciosa de todos los productos del cerdo antes de consumirlos. Las larvas enquistadas son destruidas mediante la exposición al calor a una temperatura de 60 °C durante cinco minutos. El albendazol y el mebendazol son eficaces contra las formas intestinales de *T. spiralis* que están presentes en una etapa temprana de la infección. La eficacia de estos compuestos o de cualquier fármaco antihelmíntico sobre las larvas que han emigrado al músculo es dudosa.

FILARIOSIS LINFÁTICA: *WUCHERERIA BANCROFTI, BRUGIA MALAYI* Y *B. TIMORI.* Los gusanos adultos que producen filariosis linfática (LF, *lymphatic filariasis*) humana habitan en los vasos linfáticos. La transmisión ocurre a través de la picadura de mosquitos infectados; alrededor de 90% de los casos se deben a *W. bancrofti*; la mayor parte de los restantes se deben a *B. malayi.*

En la filariosis linfática, la reacción de inicio del hospedero a los gusanos adultos produce inflamación linfática manifestada por fiebre, linfangitis y linfadenitis. Ésta puede avanzar a la obstrucción linfática y a menudo es exacerbada por ataques secundarios de celulitis bacteriana, lo que conduce a linfedema manifestado por hidrocele y elefantiasis. Todos los individuos con riesgo se han de tratar una vez al año mediante una combinación oral de dos fármacos. En

casi todos los países, la Organización Mundial de la Salud recomienda dietilcarbamato (DEC) por su efecto microfilaricida y macrofilaricida en combinación con albendazol para intensificar la actividad microfilaricídica. Las excepciones son muchas partes de África subsahariana y Yemen, donde la loiasis o la oncocercosis son endémicas. En estas regiones, la ivermectina sustituye a dietilcarbamato. Este último y la ivermectina despejan las microfilarias de la circulación de individuos infectados, reduciendo de esta manera la probabilidad de que los mosquitos transmitan la filariosis linfática a otros individuos. El dietilcarbamato es el fármaco de elección para el tratamiento específico dirigido contra gusanos adultos. Sin embargo, el efecto antihelmíntico en los gusanos adultos es variable. En la elefantiasis crónica pueden precisarse medidas quirúrgicas para mejorar el drenaje linfático y resecar el tejido redundante.

LOIASIS: *LOA LOA*. *L. loa* es un parásito filariásico que migra en los tejidos y que habita en las regiones de los grandes ríos de África Central y Occidental; el parásito es transmitido por las moscas del ciervo. Los gusanos adultos residen en los tejidos subcutáneos y la infección se puede reconocer cuando estos gusanos migratorios producen tumefacciones subcutáneas episódicas y transitorias conocidas como "Calabar". Los gusanos adultos también pueden pasar a través de la esclerótica y ocasionar la infección ocular.

Raras veces ocurre encefalopatía, cardiopatía o nefropatía a causa de la infección intensa, sobre todo después de quimioterapia. El dieticarbamato es en la actualidad el mejor fármaco individual para tratar la Loiasis. Se puede administrar corticoesteroides para mitigar las reacciones agudas después del tratamiento. En casos raros, la encefalopatía potencialmente letal se presenta tras el tratamiento de la Loiasis, probablemente a consecuencia de la reacción inflamatoria a las microfilarias muertas o agonizantes que se alojan en la microvasculatura cerebral. Se han elaborado guías dirigidas a la detección de poblaciones con infección intensa de manera que no se les administre ivermectina, lo cual también se ha relacionado con encefalopatía mortal.

CEGUERA DEL RÍO (ONCOCERCOSIS). *Onchocerca volvulus*, transmitida por las moscas negras cerca de arroyos y ríos de corriente rápida, infecta de 17 a 37 millones de personas en 22 países del África subsahariana y a menos de 100 000 personas en cuatro países latinoamericanos.

Las reacciones inflamatorias, principalmente a las microfilarias más que a los gusanos adultos, afectan a los tejidos subcutáneos, los ganglios linfáticos y los ojos. La oncocercosis es una de las causas principales de ceguera infecciosa. La ivermectina es el fármaco de elección para controlar y tratar la oncocercosis. El dietilcarbamato ya no se recomienda debido a que la ivermectina produce reacciones sistémicas mucho más leves y escasas complicaciones oculares en el peor de los casos. Aunque la suramina (*véase* capítulo 50) destruye los gusanos adultos de *O. volvulus*, por lo general no se recomienda el tratamiento con este fármaco relativamente tóxico.

FILARIA DE MEDINA O GUSANO DE GUINEA: *DRACUNCULUS MEDINENSIS*. Conocida como filaria de Medina, dracúnculo, o dragón, este parásito produce dracunculosis, una infección que está disminuyendo (< 5 000 casos hasta 2009, principalmente en zonas rurales de Sudán, Ghana y Mali).

Las personas se infectan al consumir agua de beber que contiene los copépodos que transportan las larvas infecciosas. Después de cerca de un año, los gusanos hembras adultos migran y emergen a través de la piel, por lo general, de las piernas o los pies. Las estrategias como filtrar el agua de beber y reducir los contactos de individuos infectados con agua han reducido notablemente la transmisión y la prevalencia de dracúnculos en casi todas las regiones endémicas. No se dispone de ningún antihelmíntico eficaz para tratar la infección por *D. medinensis*. *Metronidazol*, en dosis de 250 mg tres veces al día durante 10 días, puede proporcionar un alivio sintomático y funcional.

CESTODOS (PLATELMINTOS)

TENIA DE LA RES: *TAENIA SAGINATA*. Los seres humanos son los hospederos definitivos de *T. saginata*.

Esta infección es evitable mediante la cocción de la carne de res a una temperatura de 60 °C durante más de cinco minutos y raras veces produce enfermedad clínica grave, pero debe distinguirse de la producida por *Taenia solium*. El prazicuantel es el fármaco de elección para tratar la infección por *T. saginata*, aunque también se puede utilizar niclosamida.

TENIA DEL CERDO: *TAENIA SOLIUM*. *T. solium* produce dos tipos de infección. La forma intestinal por tenias adultas es causada por el consumo de carne mal cocida que contiene cisticercos, o con más frecuencia por la transmisión fecal-oral de huevecillos de *T. solium* infecciosos de otro hospedero humano infectado. La *cisticercosis*, la forma sistémica más peligrosa que suele coexistir con la forma intestinal, es causada por formas larvarias invasivas del parásito.

La infección sistémica se debe a la ingestión de material infeccioso contaminado con heces, o de huevecillos liberados por un segmento grávido que asciende hacia el duodeno, donde las capas externas son digeridas. En cualquier caso, las larvas logran acceso a la circulación y los tejidos, exactamente como en su ciclo en el hospedero intermedio,

por lo general, el cerdo. La invasión del cerebro (neurocisticercosis) es frecuente y peligrosa. Es preferible la niclosamida para tratar las infecciones intestinales por *T. solium* ya que no tendrán ningún efecto sobre la neurocisticercosis oculta. El albendazol es el fármaco de elección para tratar la cisticercosis. Es debatida la conveniencia de la quimioterapia para tratar la neurocisticercosis, y sólo es apropiada cuando está dirigida a cisticercos vivos y no contra los cisticercos muertos o agonizantes. Se recomienda mucho el tratamiento preliminar con corticoesteroides en esta situación para minimizar las reacciones inflamatorias a los parásitos agonizantes. Algunos expertos recomiendan tratar con albendazol a los pacientes con múltiples quistes o quistes viables.

TENIA DE LOS PECES: *DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM*. *D. latum* reside con más frecuencia en ríos y lagos del hemisferio norte. En Norteamérica, el lucio es el segundo hospedero intermedio más frecuente. El consumo de pescado infestado inadecuadamente cocinado introduce las larvas en el intestino humano; las larvas pueden desarrollarse a gusanos adultos de hasta 25 m de longitud. La mayor parte de los individuos infectados son asintomáticos. Las manifestaciones más frecuentes son síntomas abdominales y pérdida de peso; sobreviene anemia megaloblástica debido a una deficiencia de la vitamina B_{12}. El tratamiento con prazicuantel rápidamente elimina los gusanos y asegura la remisión hematológica.

TENIA ENANA: *HYMENOLEPIS NANA*. *H. nana* es la tenia más pequeña y más frecuente que parasita a los seres humanos. *H. nana* es el único cestodo que puede desarrollarse a partir del huevo para madurar hacia la etapa adulta en seres humanos sin un hospedero intermedio. Los cisticercos se desarrollan en las vellosidades del intestino y luego logran acceso una vez más a la luz intestinal donde las larvas maduran hacia la etapa adulta. El prazicuantel es eficaz contra infecciones por *H. nana*, pero por lo general se necesitan dosis más altas que las utilizadas para tratar otras infecciones por tenias. El albendazol tiene eficacia parcial contra *H. nana.*

ESPECIES DE *ECHINOCOCCUS*. Los seres humanos son uno de los varios hospederos intermediarios para las formas larvarias de especies de *Echinococcus* que producen enfermedad hidatídica "quística" (*E. granulosus*) y "alveolar" (*E. multilocularis* y *E. vogeli*). Los perros y los cánidos relacionados son hospederos definitivos de estas tenias.

Los huevecillos de parásitos de heces de perros representan una causa mundial importante de la enfermedad relacionada con el ganado (por ejemplo, corderos y cabras). La eliminación de los quistes mediante intervención quirúrgica es el tratamiento preferido, pero la filtración de quistes rotos puede diseminar la enfermedad a otros órganos. Los ciclos prolongados de albendazol, sea solo o como complemento al tratamiento quirúrgico, confieren algún beneficio, según se ha comunicado. Sin embargo, algunos pacientes no se alivian pese a múltiples ciclos de tratamiento, sobre todo en la equinococosis alveolar en la que el tratamiento de por vida con albendazol puede ser necesario. El tratamiento con benzimidazol se ha de administrar durante el periodo perioperatorio.

TREMATODOS (DUELAS)

ESQUISTOSOMIOSIS: *SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM, S. MANSONI, S. JAPONICUM*. Éstas son las especies principales de las duelas hemáticas que produce esquistosomiosis humana; las especies menos frecuentes son *Schistosoma intercalatum* y *Schistosoma mekongi.* Los caracoles de agua dulce infectados hacen las veces de hospederos intermediarios para la transmisión de la infección, la cual sigue diseminándose a medida que aumentan la agricultura y los recursos de agua.

Las manifestaciones clínicas de la esquistosomiosis por lo general se correlacionan con la intensidad de la infección y las alteraciones patológicas afectan principalmente a hígado, bazo y tubo digestivo (para *S. mansoni* y *S. japonicum*) o los sistemas urinario y genital (*S. haematobium*). La infección intensa por *S. haematobium* predispone al carcinoma de células epidermoides de la vejiga. Las infecciones crónicas pueden causar obstrucción en la circulación portosistémica a consecuencia de la formación de granulomas hepáticos y fibrosis periportal en el hígado.

El prazicuantel es el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiosis. La oxamniquina es eficaz para tratar las infecciones por *S. mansoni*, sobre todo en Sudamérica, donde la sensibilidad de la mayor parte de las cepas permite el tratamiento con una sola dosis; se necesitan dosis más altas del fármaco para tratar cepas africanas que para tratar cepas brasileñas de *S. mansoni.* El metrifonato (triclorfón) es eficaz en el tratamiento de las infecciones por *S. haematobium* pero no contra *S. mansoni* y *S. japonicum.* Artemeter (véase capítulo 49) muestra perspectivas favorables como un fármaco antiesquistosomiósico, que se dirige a las etapas de esquistosómulas larvarias del parásito.

DUELAS PULMONARES: *PARAGONIMUS WESTERMANI* Y AFINES. Las duelas pulmonares, entre las que se encuentran varias especies de *Paragonimus*, infectan a seres humanos y carnívoros; *P. westermani* es la más frecuente. Los seres humanos se infectan al consumir langostas o cangrejos crudos o mal cocidos.

La enfermedad se debe a las reacciones a los gusanos adultos en los pulmones o en lugares ectópicos. El prazicuantel es eficaz, lo mismo que el triclabendazol. El bitionol es un fármaco de segunda opción.

CLONORCHIS SINENSIS, OPISTHORCHIS VIVERRINI Y OPISTHORCHIS FELINEUS. Estos trematodos muy relacionados habitan en el Oriente Lejano (*C. sinensis*, "la duela hepática china", y *O. viverrini*) y lugares de Europa Oriental (*O. felineus*). Las metacercarias liberadas del pescado ciprinoide (carpa) infectado, que no se cocina adecuadamente, maduran hacia las duelas adultas que residen en el sistema biliar humano. Las infecciones graves pueden causar hepatopatía obstructiva, alteraciones inflamatorias de la vesícula biliar relacionadas con colangiocarcinoma y pancreatitis obstructiva. El tratamiento durante un día con prazicuantel es muy eficaz contra estos parásitos.

FASCIOLA HEPÁTICA. Los seres humanos sólo se infectan en forma accidental con *F. hepatica*, la duela hepática de gran tamaño que existe en todo el mundo y que afecta principalmente a rumiantes herbívoros como el ganado y las ovejas. El triclabendazol, administrado en una sola dosis oral de 10 mg/kg, o en casos de infección grave 20 mg/kg fraccionados en dos tomas, es el fármaco de elección para tratar la fasciolosis.

FASCIOLOPSIS BUSKI, HETEROPHYES HETEROPHYES, METAGONIMUS YOKOGAWAI Y NANOPHYETUS SALMINCOLA. Obtenidos mediante el consumo de castañas de agua y otros abrojos en Asia sudoriental, *F. buski* es uno de los parásitos más grandes que producen infección humana. El pescado no cocido transmite la infección, junto con los otros trematodos gastrointestinales mucho más pequeños, que tienen una amplia distribución geográfica. Los síntomas abdominales producidos por las reacciones a estas duelas por lo general son leves, pero las infecciones intensas por *F. buski* pueden causar obstrucción intestinal y peritonitis. Las infecciones por todos los trematodos intestinales responden bien al tratamiento con prazicuantel durante un solo día.

FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

BENZIMIDAZOLES (BZ)

Se han utilizado ampliamente tiabendazol, mebendazol y albendazol para el tratamiento de las infecciones humanas por helmintos. Las estructuras químicas de estos fármacos se muestran en la figura 51-2.

El tiabendazol tiene actividad contra una amplia gama de nematodos que infectan al tubo digestivo. Sin embargo, su utilidad clínica ha disminuido notablemente debido a la toxicidad del tiabendazol (sistema nervioso central, hígado, hipersensibilidad y efectos secundarios visuales). El mebendazol, el prototipo del carbamato de benzimidazol, se comenzó a utilizar para el tratamiento de las infecciones por nematodos. El albendazol es un carbamato de benzimidazol que se utiliza en todo el mundo para tratar nematodos y cestodos intestinales; es notable por la biodisponibilidad sistémica y eficacia de su metabolito de sulfóxido contra nematodos y cestodos que residen en los tejidos. El albendazol es el fármaco de elección para tratar la cisticercosis y la hidatidosis quística. Cuando se utiliza en una sola dosis en conjunto con la ivermectina o la dietilcarbamazina (DEC), ha demostrado un afecto aditivo para controlar la fasciolosis hepática y las infecciones filariásicas de tejidos relacionadas. Cabe hacer notar que el albendazol carece de actividad contra la duela hepática *F. hepatica.*

ACCIÓN ANTIHELMÍNTICA. Se piensa que el mecanismo de acción primario de los benzimidazoles es la inhibición de la polimerización de microtúbulos por la unión a la β-tubulina. La toxicidad selectiva de estos compuestos contra helmintos se debe a su mayor afinidad por la β-tubulina del parásito que por la β-tubulina de los seres humanos.

Las dosis adecuadas de mebendazol y albendazol son muy eficaces para tratar la mayor parte de las infecciones importantes por geohelmintos (ascariosis, enterobiosis, tricuriosis y anquilostomosis) así como infecciones por nematodos humanos menos frecuentes. Estos fármacos tienen actividad contra las etapas larvaria y adulta de los nematodos que producen estas infecciones, y son ovicidas para *Ascaris* y *Trichuris.* La inmovilización y la muerte de los parásitos susceptibles en el tubo digestivo ocurre con lentitud, y su eliminación del tubo digestivo puede no finalizar hasta varios días después del tratamiento. La evidencia del surgimiento de mutaciones del gen de la β-tubulina que se asocia con la resistencia de los nematodos humanos está confinada a *T. trichiura* y *W. bancrofti.* Se han comunicado fracasos de tratamiento farmacológico en infecciones por anquilostomas, pero hay escasos indicios de diseminación generalizada de formas resistentes.

El albendazol es superior al mebendazol para curar infecciones por anquilostoma y tricuriosis en los niños, sobre todo cuando se utilizan en una sola dosis. Por otra parte, el albendazol es más eficaz que el mebendazol contra la estrongiloidosis y es superior al mebendazol contra todos los helmintos que habitan en los tejidos debido a su metabolito

activo sulfóxido de albendazol. Por consiguiente, es el fármaco de elección contra la hidatidosis quística y alveolar causada por *Eschinococcus granulosus* y *E. multilocularis*, y la neurocisticercosis causada por formas larvarias de *Taenia solium*. Los benzimidazoles probablemente tienen actividad contra las etapas intestinales de *Trichinella spiralis* en seres humanos pero probablemente no afectan a las etapas larvarias en los tejidos. El albendazol es muy eficaz contra las formas migratorias de anquilostomas de perros y gatos que producen larva migratoria cutánea, aunque el tiabendazol se puede aplicar tópicamente para este fin. Las especies de microsporidios que producen infecciones intestinales en individuos infectados por VIH responden parcialmente (*Enterocytozoon bieneusi*) o completamente (*Encephalitozoon intestinalis* y especies de *Encephalitozoon* relacionadas) al albendazol. Éste también tiene eficacia contra protozoarios anaerobios como *Trichomonas vaginalis* y *Giardia lamblia.* Los benzimidazoles ejercen actividad antimicótica *in vitro* pero no son útiles en las micosis humanas.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El tiabendazol es soluble en agua; el mebendazol y el albendazol tienen una solubilidad deficiente en solución acuosa. La biodisponibilidad sistémica baja (22%) de mebendazol se debe a una combinación de absorción deficiente y metabolismo hepático rápido de primer paso. Aproximadamente 95% del mebendazol absorbido se une a proteínas plasmáticas y experimenta un metabolismo considerable. El mebendazol, más que sus metabolitos, al parecer es la forma activa del fármaco. Los conjugados de mebendazol y sus metabolitos se han detectado en bilis, pero aparece escasa cantidad de mebendazol sin cambio en la orina. La administración concomitante de *cimetidina* aumentará las concentraciones plasmáticas de mebendazol, posiblemente debido a la inhibición del metabolismo de primer paso mediado por las enzimas del sistema CYP.

El albendazol se absorbe de manera variable y errática después de la administración oral; la absorción aumenta en la presencia de alimentos grasos y posiblemente con las sales biliares. El albendazol es metabolizado con rapidez en el hígado y posiblemente en el intestino a sulfóxido de albendazol, el cual tiene una potente actividad antihelmíntica. El sulfóxido de albendazol se une en una proporción de cerca de 70% a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media plasmática muy variable de 4 a 15 h. Se distribuye bien en diversos tejidos como quistes hidatídicos, donde alcanza una concentración de casi 20% de la del plasma. La biodisponibilidad del fármaco original y la actividad del sulfóxido de albendazol explican por qué el albendazol es más eficaz que el mebendazol para el tratamiento de helmintos que residen en tejidos. La oxidación de los derivados de sulfóxido al metabolito de sulfona noquiral de albendazol, que es inactivo desde el punto de vista farmacológico, probablemente limite la velocidad que determina el aclaramiento y la semivida plasmática del metabolito de sulfóxido bioactivo (+). Los metabolitos del albendazol son excretados sobre todo en la orina.

Usos terapéuticos. El tiabendazol sigue siendo un fármaco útil cuando se aplica tópicamente para el tratamiento de la larva migratoria cutánea (erupción serpiginosa). En el tratamiento de la estrongiloidosis el tiabendazol ha sido reemplazado por la ivermectina.

El mebendazol es un fármaco eficaz para tratar las infecciones por nematodos del tubo digestivo. Para tratar la enterobiosis, se administra un solo comprimido de 100 mg; se ha de administrar una segunda dosis después de dos semanas. Para el control de la ascariosis, la tricuriosis o las infecciones por anquilostomas, el esquema recomendado es 100 mg de mebendazol administrados por la mañana y por la noche durante tres días consecutivos (o un comprimido único de 500 mg administrado una vez). Si el paciente no se cura en un lapso de tres semanas después del tratamiento, se ha de administrar un segundo ciclo. Una sola dosis de albendazol es superior a una sola dosis de mebendazol contra anquilostomas y tricuriosis.

El albendazol representa un tratamiento inocuo y muy eficaz para las infecciones por nematodos del tubo digestivo, tales como *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y anquilostomas. Para tratar las infecciones por geohelmintos (enterobiosis, ascariosis, tricuriosis y anquilostomosis) se administra albendazol en una sola dosis oral de 400 mg en adultos y niños mayores de dos años de edad. En los niños de entre 12 y 24 meses de edad la OMS recomienda una dosis reducida de 200 mg. Una dosis de albendazol de 400 mg al parecer es superior a una dosis de mebendazol de 500 mg para curar las infecciones por anquilostoma y reducir los recuentos de huevecillos.

Albendazol es el fármaco de elección para tratar la hidatidosis quística debida a *Echinococcus granulosus.* Aunque proporciona sólo una tasa de curación moderada cuando se utiliza solo, es un tratamiento complementario útil en el periodo perioperatorio para reducir el riesgo de infección diseminada como resultado del derrame del contenido quístico durante la intervención quirúrgica, o en procedimientos no quirúrgicos de punción, aspiración, inyección y reaspiración (PAIR). Un esquema de dosis típico en adultos consiste en 400 mg administrados dos veces al día (en los niños, 15 mg/kg/día, máximo de 800 mg) durante 1 a 6 meses. Aunque es el único fármaco disponible con actividad útil contra la equinococosis alveolar causada por *E. multilocularis*, es parasitostático más que parasiticida y suele ser necesario el tratamiento de por vida con o sin intervención quirúrgica para controlar la infección. El albendazol, en el mismo esquema durante ocho a 30 días, también es el tratamiento preferido de la neurocisticercosis causada por formas larvarias de *Taenia solium.* Tanto en adultos como en niños se puede repetir el esquema según sea necesario, siempre y cuando se vigilen los efectos hepáticos y sobre la médula ósea. El tratamiento con corticoesteroides se suele iniciar antes de comenzar el tratamiento con albendazol y continuarse durante varios días después de instaurar el tratamiento para reducir la frecuencia de efectos secundarios como resultado de reacciones inflamatorias a los cisticercos muertos y agonizantes. Los corticoesteroides aumentan las concentraciones plasmáticas de sulfóxido de albendazol.

También se ha demostrado que el albendazol en dosis de 400 mg/día, es eficaz para el tratamiento de infecciones intestinales por microsporidios en pacientes con SIDA. La infección con *Capillaria philippinensis* se puede tratar con un ciclo de 10 días a base de albendazol (400 mg/día). Se administra albendazol con DEC para controlar la filariosis linfática en casi todos los lugares del mundo. La estrategia consiste en la administración anual con tratamiento combinado durante cuatro a seis años para mantener la microfilaremia en concentraciones tan bajas que no pueda ocurrir la transmisión. Se estima que el periodo de tratamiento se corresponde con la duración de la fecundidad de los gusanos adultos. Para evitar reacciones graves a las microfilarias agonizantes, la combinación albendazol más ivermectina se recomienda en regiones donde la filariosis coexiste con oncocercosis o loiasis.

Toxicidad, efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones. Con exclusión del tiabendazol, los benzimidazoles tienen características de tolerabilidad excelentes. En general, la frecuencia de efectos secundarios, principalmente síntomas digestivos leves, es de sólo 1% de los niños tratados. Los efectos secundarios que a menudo se presentan con dosis terapéuticas son anorexia, náuseas, vómitos y mareos. El mebendazol no produce toxicidad sistémica importante en su aplicación clínica de rutina debido a su baja biodisponibilidad sistémica. Los síntomas transitorios como dolor abdominal, distensión y diarrea se han presentado en casos de infestación masiva y expulsión de gusanos del tubo digestivo. El albendazol produce escasos efectos secundarios cuando se utiliza para el tratamiento a corto plazo de las infecciones del tubo digestivo por helmintos, incluso en pacientes con densidades considerables de gusanos. Aun con el tratamiento de la hidatidosis quística y la neurocisticercosis a largo plazo, el albendazol es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. El efecto secundario más frecuente es la disfunción hepática, que por lo general se manifiesta por un incremento de las concentraciones séricas de transaminasas; raras veces se observa ictericia, pero las actividades enzimáticas se normalizan después que se concluye el tratamiento. Se han de efectuar pruebas funcionales hepáticas durante el tratamiento prolongado con albendazol; el fármaco no se recomienda en cirróticos. No se ha establecido la inocuidad del albendazol en niños menores de dos años de edad.

Los benzimidazoles como grupo despliegan pocas interacciones clínicamente importantes con otros fármacos. El albendazol puede inducir a su propio metabolismo; las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos de sulfóxido pueden aumentar con la administración concomitante de corticoesteroides, y posiblemente prazicuantel. Se recomienda precaución al utilizar dosis altas de albendazol junto con inhibidores generales de las CYP hepáticas. La administración concomitante de cimetidina puede aumentar la biodisponibilidad del mebendazol.

Uso durante el embarazo. No se recomienda albendazol ni mebendazol durante el embarazo humano. En un análisis del riesgo de anomalías congénitas por los benzimidazoles se llegó a la conclusión de que su uso durante el embarazo no se acompañaba de un incremento del riesgo de malformaciones congénitas importantes; no obstante, se recomendó que se evitara el tratamiento durante el primer trimestre del embarazo. La anquilostomosis ocurre en muchas mujeres embarazadas en los países en vías de desarrollo, y hasta un tercio de las mujeres embarazadas en África subsahariana. Dado que algunas de estas mujeres infectadas pueden presentar anemia ferropriva que origina desenlaces adversos en el embarazo, el tratamiento con benzimidazoles sería útil durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. No hay indicios de que el tratamiento materno con benzimidazoles plantee un riesgo a los lactantes que reciben lactación natural.

Utilización en niños pequeños. No se han estudiado ampliamente los benzimidazoles en niños menores de dos años de edad. La Organización Mundial de la Salud llegó a la conclusión de que los benzimidazoles se pueden utilizar en niños mayores de un año si están justificados los riesgos por las consecuencias adversas causadas por los geohelmintos. La dosis recomendada es 200 mg de albendazol en niños de entre 12 y 24 meses de edad.

DIETILCARBAMAZINA (DEC)

La dietilcarbamazina (DEC) es un fármaco de primera opción para el control y tratamiento de la filariosis linfática causada por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi* y para el tratamiento de la eosinofilia pulmonar tropical, una manifestación infrecuente de la infección filariósica linfática. La dietilcarbamazina también es el fármaco de elección para el tratamiento de la loiasis, causada por la infección provocada por el parásito *L. loa.*

Se debe tener precaución para el tratamiento de la infección intensa por *L. loa* ya que la destrucción rápida de un gran número de microfilarias puede causar complicaciones potencialmente letales después del tratamiento. La quimioterapia anual con combinación en una sola dosis con dietilcarbamazina y albendazol muestra resultados favorables considerables para el control de la filariosis linfática en regiones geográficas en las que no son endémicas la oncocercosis y la loiasis.

Acción antihelmíntica. Se desconocen los mecanismos de acción de la dietilcarbamazina contra especies de filarias. Las formas microfilariósicas de especies de filarias susceptibles son las más afectadas por la dietilcarbamazina. Estas formas de desarrollo de *W. bancrofti*, *B. malayi* y *L. loa* rápidamente desaparecen de la sangre humana después del consumo del fármaco. Las microfilarias de *O. volvulus* desaparecen con rapidez de la piel después de la administración de dietilcarbamazina, pero el fármaco no destruye a las microfilarias presentes en nódulos que contienen los gusanos adultos (hembras). El fármaco tiene alguna actividad contra las etapas adultas del ciclo de vida de *W. bancrofti*, *B. malayi* y *L. loa* pero una actividad insignificante contra *O. volvulus* adulto.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La dietilcarbamazina se absorbe con rapidez del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en las primeras 1 a 2 h; la vida media plasmática varía de 2 a 10 h, lo que depende del pH urinario. La alcalinización de la orina puede elevar las concentraciones plasmáticas, prolongar la semivida plasmática y aumentar el efecto terapéutico y la toxicidad de la dietilcarbamazina. Puede ser necesaria la reducción de la dosis en personas con disfunción renal. El metabolismo es rápido y extenso; un metabolito importante, el óxido de *N*-DEC es activo.

Usos terapéuticos. Los esquemas recomendados difieren según el fármaco que se utilice para la quimioterapia basada en la población, el tratamiento de la infección filariósica confirmada o la profilaxis contra la infección.

W. bancrofti, B. malayi y B. timori. El esquema normal para el tratamiento de la filariosis linfática por lo general ha sido un ciclo de 6 mg de dietilcarbamazina/kg/día durante 12 días. En Estados Unidos es un procedimiento frecuente administrar dosis de prueba pequeñas de 50 a 100 mg (1 a 2 mg/kg en los niños) durante un periodo de tres días antes de comenzar el esquema de 12 días. Sin embargo, una dosis individual de 6 mg/kg al parecer tiene una eficacia microfilaricida y macrofilaricida equivalente al esquema estándar. El tratamiento con una sola dosis puede repetirse cada seis a 12 meses, si es necesario. Aunque la dietilcarbamazina por lo general no revierte el daño linfático existente, el tratamiento temprano de individuos asintomáticos puede evitar nuevas lesiones linfáticas. En el tratamiento masivo para interrumpir la transmisión, las estrategias eficaces han consistido en la introducción de la dietilcarbamazina en la sal de mesa (0.2 a 0.4% por peso de la base). La dietilcarbamazina administrada cada año en una sola dosis oral de 6 mg/kg es muy eficaz para reducir la microfilaremia cuando se administra concomitantemente albendazol (400 mg) o bien ivermectina (0.2 a 0.4 mg/kg). El tratamiento por lo general es bien tolerado.

O. volvulus y L. loa. La dietilcarbamazina no se debe utilizar para tratar la oncocercosis ya que produce reacciones graves relacionadas con la destrucción de las microfilarias, lo cual comprende agravamiento de las lesiones oculares. La ivermectina es el fármaco preferido para esta infección. La dietilcarbamazina sigue siendo el mejor fármaco disponible para tratar la loiasis. Se inicia el tratamiento con dosis de prueba de 50 mg (1 mg/kg en niños) diariamente durante 2 a 3 días, aumentando a las dosis diarias máximamente toleradas de 9 mg/kg en tres dosis durante dos a tres semanas. En los pacientes con microfilaremia intensa se utilizan dosis de prueba bajas, que a menudo se acompañan del tratamiento preliminar con corticoesteroides o antihistamínicos, para minimizar las reacciones a las microfilarias agonizantes. El albendazol puede ser útil en pacientes en quienes fracasa el tratamiento con dietilcarbamazina o que no toleran el fármaco. La dietilcarbamazina tiene eficacia clínica contra las microfilarias y los gusanos adultos de *D. streptocerca*. La dietilcarbamazina ya no se recomienda como el fármaco de primera opción para el tratamiento de la toxocariosis.

Toxicidad y efectos secundarios. Por debajo de una dosis diaria de 8 a 10 mg/kg, las reacciones tóxicas directas a la dietilcarbamazina raras veces son graves y por lo general desaparecen al cabo de algunos días pese a la continuación del tratamiento. Estas reacciones son anorexia, náuseas, cefaleas y, en dosis altas, vómitos. Los principales efectos adversos son resultado directo o indirecto de la respuesta del hospedero a la destrucción de los parásitos, principalmente las microfilarias. Las reacciones tardías a los gusanos adultos agonizantes pueden originar linfangitis, edema y abscesos linfoideos en la filariosis bancroftiana y brugiana, así como pequeñas vejigas en la piel en la loiasis. El fármaco a veces produce efectos secundarios graves en las infecciones intensas por *L. loa*, tales como hemorragias retinianas y encefalopatía grave. En pacientes con oncocercosis, la *reacción de Mazzotti* suele ocurrir al cabo de algunas horas después de la primera dosis.

Precauciones y contraindicaciones. El tratamiento ambulatorio con dietilcarbamazina se ha de evitar donde la oncocercosis o la loiasis sean endémicas, aunque se puede utilizar el fármaco para proteger de estas infecciones a viajeros extranjeros. Se suele llevar a cabo el tratamiento preliminar con corticoesteroides y antihistamínicos para minimizar las reacciones indirectas a la dietilcarbamazina que resultan de la liberación de antígeno por las microfilarias agonizantes. La reducción de la dosis puede ser apropiada para los pacientes con alteraciones de la función renal u orina alcalina persistente.

DOXICICLINA

Los parásitos filariásicos, tales como *W. bancrofti* y *O. volvulus*, albergan simbiontes bacterianos del género *Wolbachia*, contra los cuales son eficaces los ciclos prolongados de doxiciclina (véase capítulo 55) (≥ 6 semanas) en la filariosis bancroftiana y la oncocercosis. Un esquema de seis semanas de doxiciclina (100 mg/día), al destruir *Wolbachia*, origina esterilidad de los gusanos hembra adultos de *Oncocerca*.

IVERMECTINA

La ivermectina es un análogo semisintético de la avermectina B_{1a} (abamectina), un insecticida concebido para el control de las cosechas. La ivermectina en la actualidad se utiliza ampliamente para controlar y tratar una amplia gama de infecciones causadas por nematodos y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que invaden al ganado y a los animales domésticos.

MECANISMO DE ACCIÓN. La ivermectina inmoviliza a los organismos afectados al inducir a una parálisis tónica de la musculatura. Las avermectinas provocan parálisis al activar a una familia de canales del cloruro controlados por ligando, sobre todo los conductos de cloro controlados por glutamato que se hallan sólo en los invertebrados. La ivermectina probablemente se une a los conductos de cloro activados por glutamato que se encuentran en las células nerviosas o musculares de nematodos, y produce hiperpolarización al aumentar la concentración intracelular del cloruro y originar parálisis. Las avermectinas también se unen con afinidad a los conductos de cloro controlados por ácido γ-aminobutírico (GABA) y controlados por otros ligandos en nematodos como *Ascaris* así como en insectos, pero las consecuencias fisiológicas están poco definidas.

ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA. En seres humanos infectados por *O. volvulus*, la ivermectina produce una disminución rápida y notable de las cifras de microfilarias de la piel y los tejidos oculares que dura de seis a 12 meses. El fármaco tiene escaso efecto distinguible en parásitos adultos, pero afecta a las larvas en desarrollo y bloquea la salida de las microfilarias del útero de los gusanos hembras adultos. Al reducir las microfilarias en la piel, la ivermectina disminuye la transmisión al vector, la mosca negra *Simulium*. La ivermectina también es eficaz contra las microfilarias pero no contra gusanos adultos de *W. bancrofti*, *B. malayi*, *L. loa* y *M. ozzardi*. El fármaco muestra una eficacia excelente en seres humanos contra *A. lumbricoides*, *S. stercoralis* y larva migratoria cutánea.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las concentraciones máximas de ivermectina en el plasma se alcanzan al cabo de cuatro a cinco horas después de la administración oral. La vida media tan prolongada (cerca de 57 h en los adultos) refleja principalmente una baja eliminación sistémica (alrededor 1 a 2 L/h) y un volumen de distribución considerable. La ivermectina se une en una proporción aproximada de 93% a las proteínas plasmáticas. El fármaco es metabolizado considerablemente por la CYP3A4 hepática. Prácticamente no aparece nada de ivermectina en la orina humana sea en forma no conjugada o conjugada.

USOS TERAPÉUTICOS

Oncocercosis. La ivermectina, administrada en una sola dosis oral (150 a 200 μg/kg) administrada cada seis a 12 meses, es el fármaco de elección para la oncocercosis en adultos y niños de 5 o más años de edad. La reducción notable de las microfilarias en la piel origina el alivio importante del prurito intenso que es una manifestación de la oncocercosis. La eliminación de las microfilarias de la piel y los tejidos oculares ocurre al cabo de algunos días y dura de seis a 12 meses; la dosis luego debe repetirse. Sin embargo, el fármaco no es curativo pues la ivermectina tiene escaso efecto sobre *O. volvulus* adulto. Las dosis anuales del fármaco son muy tolerables y reducen considerablemente la transmisión de esta infección. La resistencia a la ivermectina y el compuesto afín moxidectina se ha presentado en diversos parásitos de importancia veterinaria, lo que parece indicar el potencial de que aparezca una resistencia similar en los parásitos humanos, sobre todo en el contexto de las campañas de tratamiento masivas.

Filariosis linfática. La ivermectina tiene la misma eficacia que la dietilcarbamazina para controlar la filariosis linfática y a diferencia de esta última se puede utilizar en regiones donde son endémicas la oncocercosis, la loiasis o ambas. Una sola dosis anual de ivermectina (200 μg/kg) y una dosis anual de albendazol (400 mg) son incluso más eficaces para controlar la filariosis linfática que cualquiera de los dos fármacos por separado. La duración del tratamiento es de un mínimo de cinco años, basada en la fecundidad estimada de los gusanos adultos. Este esquema de doble fármaco también reduce las infecciones por nematodos intestinales.

Estrongiloidosis. La ivermectina administrada en una sola dosis de 150 a 200 μg/kg es el fármaco de elección para la estrongiloidosis humana. En general se recomienda que se administre una segunda dosis una semana después de la primera. El esquema es más eficaz que un esquema de albendazol durante tres días.

Infecciones por otros nematodos intestinales. La ivermectina es más eficaz en la ascariosis y la enterobiosis que en la tricuriosis o en la infección por anquilostomas. En estas últimas dos infecciones, aunque no es curativa, reduce bastante la intensidad de la infección.

Otras indicaciones. Administrada en una sola dosis oral de 200 μg/kg, la ivermectina es un fármaco de primera opción para tratar la *larva migratoria* cutánea causada por anquilostomas del perro o del gato y para tratar la sarna. En la sarna no complicada, se han de administrar dos dosis, a intervalos de una a dos semanas. En la sarna grave (encostrada) se debe utilizar ivermectina en dosis repetidas y el esquema recomendado comprende siete dosis de 200 μg/kg administrados con los alimentos, en los días 1, 2, 8, 9, 15, 22 y 29. El fármaco al parecer es eficaz también contra los piojos de la cabeza humana.

Toxicidad, efectos secundarios y precauciones. La ivermectina es bien tolerada por seres humanos no infectados. En la infección filariósica, el tratamiento con ivermectina a menudo produce una reacción a las microfilarias agonizantes que es similar a la de Mazzotti. La intensidad y las características de estas reacciones están relacionadas con la densidad de microfilarias. Después del tratamiento de las infecciones por *O. volvulus*, estos efectos secundarios por lo general están limitados al prurito leve y al edema y dolor de los ganglios linfáticos, que se presenta en 5 a 35% de las personas, duran algunos días y se alivian con ácido acetilsalicílico y antihistamínicos. Raras veces se presentan reacciones más graves que comprenden fiebre alta, taquicardia, hipotensión, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, diarrea y edema periférico y facial; éstos pueden responder al tratamiento con corticoesteroides. La ivermectina produce

efectos secundarios más breves que la dietilcarbamazina y, a diferencia de ésta, la ivermectina raras veces exacerba las lesiones oculares en la oncocercosis. El fármaco puede causar efectos secundarios infrecuentes pero graves tales como una notable discapacidad y encefalopatía en pacientes con microfilarias de *L. loa*. La encefalopatía por *L. loa* se relaciona con el tratamiento mediante ivermectina de individuos con concentraciones de microfilaremia de *Loa* de ≥ 30 000 microfilarias por mililitro de sangre. Debido a sus efectos sobre los receptores GABA en el sistema nervioso central, no se debe utilizar ivermectina en trastornos relacionados con alteraciones de la barrera hematoencefálica (por ejemplo, tripanosomosis africana y meningitis). La ivermectina no está aprobada para utilizarse en niños de menos de cinco años de edad o en mujeres embarazadas o en lactación (aparecen bajas concentraciones del fármaco en la leche materna).

PRAZICUANTEL

Prazicuantel muestra actividad contra casi todos los cestodos y trematodos que infectan al ser humano, en tanto que los nematodos por lo general no resultan afectados. El fármaco se utiliza más a menudo para el tratamiento de la esquistosomosis.

Mecanismo de acción antihelmíntica. Prazicuantel tiene dos efectos principales sobre los esquistosomas adultos. En concentraciones eficaces más bajas, produce aumento de la actividad muscular, seguida de contracción y parálisis espástica. Los gusanos afectados se desprenden de las paredes de los vasos sanguíneos y se desplazan a través de las venas mesentéricas hacia el hígado. En concentraciones un poco más elevadas, prazicuantel produce daño tegumentario y expone a una serie de antígenos tegumentarios. La eficacia clínica de este fármaco se correlaciona mejor con su acción tegumentaria. Es ineficaz contra los esquistosomas juveniles y por tanto es relativamente ineficaz en las infecciones en etapa temprana. Se considera que una respuesta inmunitaria intacta es importante para la eficacia clínica del fármaco.

Absorción, distribución y excreción. Prazicuantel rápidamente se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones máximas en el plasma humano en 1 a 2 h. El metabolismo considerable de primer paso, para formar muchos productos hidroxilados y conjugados inactivos limita la biodisponibilidad de este fármaco y origina concentraciones plasmáticas de los metabolitos de un mínimo de 100 tantos las de prazicuantel. El fármaco se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 80%. La vida media plasmática es de 0.8 a 3 h, lo que depende de la dosis y de 4 a 6 h para sus metabolitos; esto puede prolongarse en pacientes con hepatopatía grave, incluidos aquéllos con esquistosomosis hepatoesplénica. Alrededor de 70% de una dosis oral se elimina a través de sus metabolitos en la orina al cabo de 24 h; la mayor parte de la dosis restante se elimina en la bilis.

Usos terapéuticos. Prazicuantel es el fármaco de elección para tratar la esquistosomiosis causada por todas las especies de *Schistosoma* que infectan a seres humanos. Una sola dosis oral de 40 mg/kg o tres dosis de 20 mg/kg cada una, administradas a intervalos de 4 a 6 h, por lo general produce tasas de curación de 70 a 95% y reducciones invariablemente elevadas (> 85%) de las cifras de huevecillos. Tres dosis de 25 mg/kg administradas a intervalos de 4 a 8 h producen altas tasas de curación para las infecciones por las duelas hepáticas *C. sinensis* y *O. viverrini*, o las duelas intestinales *F. buski*, *H. heterophyes* y *M. yokogawai.* El mismo esquema de tres dosis, utilizado durante dos días, es muy eficaz contra las infecciones por la duela pulmonar, *P. westermani*. La duela *F. hepatica* es resistente al prazicuantel y se ha de tratar con el fármaco benzimidazol triclabendazol. Las dosis bajas de prazicuantel se pueden utilizar para tratar infecciones intestinales por cestodos adultos (una sola dosis oral de 25 mg/kg para *H. nana* y 10 a 20 mg/kg para *D. latum*, *T. saginata*, o *T. solium*). La repetición del tratamiento después de siete a 10 días es recomendable en personas con una infección intensa por *H. nana.* Aunque el albendazol es preferido para el tratamiento de la cisticercosis humana, prazicuantel representa un fármaco alternativo; su utilidad para esta indicación se ve dificultada por la interacción farmacocinética importante con la dexametasona y otros corticoesteroides que se deben administrar simultáneamente en este trastorno.

Toxicidad, precauciones e interacciones. La molestia abdominal y la somnolencia pueden presentarse poco después de tomar prazicuantel; estos efectos directos son transitorios y están relacionados con la dosis. A veces se presentan efectos indirectos como fiebre, prurito, urticaria, exantemas, artralgias y mialgias. Tales efectos secundarios e incrementos de la eosinofilia suelen relacionarse con la densidad parasitaria y pueden ser una consecuencia de la destrucción del parásito y la liberación de antígeno. En la neurocisticercosis, las reacciones inflamatorias al prazicuantel pueden producir meningismo, convulsiones y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo; estos efectos por lo general tienen un inicio tardío, duran de dos a tres días y responden a analgésicos y anticonvulsivos. El prazicuantel se considera inocuo en niños mayores de cuatro años de edad. Concentraciones bajas del fármaco aparecen en la leche materna, pero no hay indicios de que este compuesto sea mutágeno o carcinógeno. La biodisponibilidad de prazicuantel disminuye con los activadores de las isoenzimas del sistema CYP hepático. La dexametasona disminuye la biodisponibilidad de prazicuantel. En determinadas circunstancias, prazicuantel puede incrementar la biodisponibilidad del albendazol. El prazicuantel no se debe utilizar en la cisticercosis ocular debido a que la respuesta del hospedero puede lesionar de manera irreversible el ojo. Se ha de evitar el conducir y otras tareas que precisan alerta mental. La hepatopatía grave puede prolongar la vida media y precisar ajuste de la dosis.

METRIFONATO

El metrifonato (triclorfon) es un compuesto organofosforado utilizado inicialmente como un insecticida y más tarde como un antihelmíntico, sobre todo para el tratamiento de *S. haematobium*. El metrifonato es un profármaco; en un pH fisiológico, es convertido de manera no enzimática en *diclorvos* (2,2-diclorovinil dimetil fosfato [DDVP]), un inhibidor potente de la colinesterasa (véase capítulo 10). Sin embargo, la inhibición de la colinesterasa sola es improbable que explique las propiedades antiesquistosómicas del metrifonato.

OXAMNIQUINA. La oxamniquina se utiliza como un fármaco de segunda opción después del prazicuantel para el tratamiento de la infección por *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum* son resistentes a este fármaco.

NICLOSAMIDA. La niclosamida, un derivado de la salicilanilida halogenada, se comenzó a utilizar en personas como un teniacida. La niclosamida ya no está autorizada para utilizarse en Estados Unidos.

PIPERAZINA. La piperazina fue reemplazada como antihelmíntico de primera elección por los antihelmínticos benzimidazoles mejor tolerados.

PAMOATO DE PIRANTEL

El pamoato de pirantel se comenzó a utilizar en medicina veterinaria como un antihelmíntico de amplio espectro contra oxiuros, nematodos e infecciones por anquilostomas. Su eficacia y falta de toxicidad condujeron a una prueba contra helmintos intestinales similares en seres humanos. El *pamoato de oxantel*, un análogo *m*-oxigenol de pirantel, es eficaz para el tratamiento de la tricuriosis en una sola dosis.

Acción antihelmíntica. Pirantel y sus análogos son bloqueantes neuromusculares despolarizantes. Abren los conductos de catión no selectivos e inducen a la activación persistente de los receptores de acetilcolina nicotínicos y la parálisis espástica del gusano. El pirantel también inhibe a las colinesterasas. El pirantel es eficaz contra anquilostomas, oxiuros y nematodos pero es ineficaz contra *T. trichiura*, que responde al análogo oxantel.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El pamoato de pirantel no se absorbe bien en el tubo digestivo, una propiedad que limita su acción a los nematodos digestivos intraluminales. Menos de 15% se excreta en la orina como fármaco original y metabolitos. La mayor proporción de una dosis administrada se elimina en las heces.

Usos terapéuticos. El pamoato de pirantel es una alternativa al mebendazol o albendazol en el tratamiento de la ascariosis y la enterobiosis. Se logran altas tasas de curación después de una sola dosis oral de 11 mg/kg hasta un máximo de 1 g. El pirantel también es eficaz contra las infecciones por anquilostomas causadas por *A. duodenale* y *N. americanus*, aunque se necesitan dosis repetidas para curar las infecciones intensas por *N. americanus*. El fármaco se debe utilizar en combinación con oxantel para las infecciones mixtas por *T. trichiura.* Para los oxiuros se repite el tratamiento después de un intervalo de dos semanas. En Estados Unidos el pirantel se vende como un tratamiento de venta sin receta para los oxiuros.

Precauciones. A veces se presentan síntomas digestivos transitorios y leves, lo mismo que cefalea, mareos, exantemas y fiebre. No se ha estudiado el pamoato de pirantel en mujeres embarazadas. El pamoato de pirantel y la piperazina son mutuamente antagonistas con respecto a sus efectos neuromusculares sobre los parásitos y se deben utilizar en forma conjunta.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

52 capítulo

Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para tratar las infecciones de vías urinarias

SULFONAMIDAS

Los fármacos derivados de la sulfonamida fueron los primeros quimioterapéuticos eficaces utilizados en forma sistemática para prevenir y curar las infecciones bacterianas en seres humanos. El advenimiento de la penicilina y otros antibióticos redujo la utilidad de las sulfonamidas, pero la introducción de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol ha incrementado el empleo de las sulfonamidas para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones microbianas específicas. Las *sulfonamidas* son derivados de la *para*-aminobenzenosulfonamida (sulfanilamida; figura 52-1) y son congéneres del ácido para-aminobenzoico. La mayor parte de ellas es relativamente insoluble en agua, pero sus sales de sodio son solubles con facilidad.

Los requisitos estructurales mínimos para la acción antibacteriana están integrados en la propia sulfanilamida. El sulfuro debe vincularse de manera directa con el anillo benceno. El grupo *para*-NH_2 (cuyo N se ha designado como N4) es esencial y sólo puede reemplazarse mediante fracciones que pueden convertirse *in vivo* en el grupo amino libre. Las sustituciones en el grupo NH_2 de la amida (posición N1) ejercen efectos variables sobre la actividad antibacteriana de la molécula; la sustitución de los núcleos aromáticos heterocíclicos en N1 genera compuestos muy potentes.

MECANISMO DE ACCIÓN. Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la *dihidropteroato sintasa*, la enzima bacteriana que interviene en la incorporación del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) en el *ácido dihidropteroico*, el precursor inmediato del *ácido fólico* (figura 52-2). Los microorganismos sensibles son los que deben sintetizar su propio ácido fólico; las bacterias que pueden utilizar folato preformado no resultan afectadas. La toxicidad es selectiva para las bacterias, razón por la cual las células de mamíferos precisan ácido fólico preformado, no pueden sintetizarlo y por consiguiente son insensibles a los fármacos que actúan por medio de este mecanismo.

SINERGISTAS DE SULFONAMIDAS. La *trimetoprima* experimenta un efecto sinérgico con las sulfonamidas. Es un inhibidor competitivo potente y selectivo de la *dihidrofolato reductasa* microbiana, la enzima que reduce el *dihidrofolato* a *tetrahidrofolato*, que es necesario para las reacciones de transferencia de un carbono. La administración concomitante de una sulfonamida y trimetoprima introduce bloqueos sucesivos en la vía biosintética del tetrahidrofolato (figura 52-2); la combinación es mucho más eficaz que cualquiera de los dos compuestos por separado.

EFECTOS SOBRE LOS MICROORGANISMOS

Las sulfonamidas tienen una amplia gama de actividades antimicrobianas contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Las cepas resistentes se han vuelto frecuentes y por consiguiente ha disminuido la utilidad de estos compuestos. Las sulfonamidas son *bacteriostáticas*; los mecanismos de defensa celulares y humorales del hospedador son esenciales para la erradicación final de la infección.

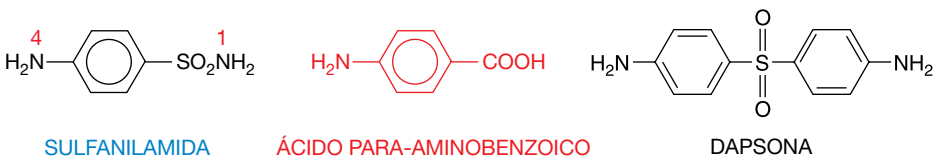


Figura 52-1 *Sulfanilamida y ácido para-aminobenzoico.* Las sulfonamidas son derivados de la sulfanilamida y actúan en virtud de que son congéneres del para-aminobenzoato (PABA). El compuesto antimicrobiano y antiinflamatorio dermatológico dapsona (4,4′-diaminodifenil sulfona; figura 56-5 y capítulo 65) también tiene una semejanza con PABA y sulfanilamida.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. La resistencia a las sulfonamidas cada vez es más problemática. Los microorganismos que pueden ser susceptibles *in vitro* a las sulfonamidas comprenden *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*. Las concentraciones inhibidoras mínimas (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) fluctúan entre 0.1 μg/ml para *C. trachomatis* y 4 a 64 μg/ml para *Escherichia coli*. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco que se pueden alcanzar *in vivo* son 100 a 200 μg/ml, aproximadamente. Por lo general, las cepas de *Neisseria meningitidis* y *Shigella* son resistentes, al igual que muchas cepas de *E. coli* aisladas de paciente con infecciones de las vías urinarias (extrahospitalarias).

RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA A LAS SULFONAMIDAS. La resistencia bacteriana a las sulfonamidas se puede originar por mutación fortuita y selección o la transferencia de la resistencia por plásmidos (capítulo 48); por lo general no implica resistencia cruzada a otras clases de antimicrobianos. La resistencia a la sulfonamida puede deberse a: 1) una menor afinidad de la dihidropteroato sintasa para las sulfonamidas, 2) disminución de la permeabilidad bacteriana o salida activa del fármaco, 3) una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial o 4) un aumento de la producción de un metabolito esencial o antagonista farmacológico (p. ej., PABA). La resistencia mediada por plásmido se debe a la dihidropteroato sintetasa resistente a fármaco codificada por plásmido.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Con excepción de las sulfonamidas, designadas de modo específico por sus efectos locales en el intestino (capítulo 47), esta clase de fármaco se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se absorbe alrededor de 70 a 100% de una dosis oral y se puede identificar sulfonamida en la orina al cabo de 30 min después de la ingestión. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran en un lapso de 2 a 6 h, lo cual depende del fármaco. El intestino delgado es el principal lugar de absorción, pero parte del compuesto se absorbe en el estómago. La absorción en otras regiones, como la vagina, vías respiratorias, o la piel con abrasión, es variable y errática, pero una cantidad suficiente puede entrar en el cuerpo y producir reacciones tóxicas en personas susceptibles o producir sensibilización.

Todas las sulfonamidas están unidas en grado variable a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina. Esto se determina por la hidrofobicidad de un fármaco específico y su pK_a; a un pH fisiológico, los fármacos con un pK_a alto muestran un bajo grado de unión a proteínas, y viceversa. Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos del cuerpo. La fracción difusible de la *sulfadiazina* se distribuye de manera uniforme en toda el agua corporal, en tanto que el *sulfisoxazol* se limita en buena medida al espacio extracelular. Dado que el contenido de proteína de estos líquidos corporales es casi siempre bajo, el fármaco está presente en la forma activa no unida. Después de la administración sistémica de dosis adecuadas, la sulfadiazina y el sulfisoxazol alcanzan concentraciones en el líquido cefalorraquídeo que pueden ser eficaces en la meningitis. Sin embargo, debido al surgimiento de microorganismos

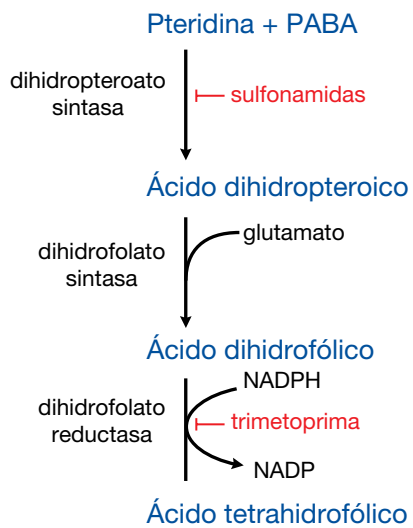


Figura 52-2 *Pasos en el metabolismo del folato bloqueados por las sulfonamidas y la trimetoprima.* La administración concomitante de una sulfonamida y trimetoprima introduce bloqueos secuenciales de la vía biosintética de tetrahidrofolato; la combinación es mucho más eficaz que cualquiera de los dos compuestos por separado.

resistentes a la sulfonamida, estos fármacos pocas veces se prescriben para tratar la meningitis. Las sulfonamidas pasan con facilidad a través de la placenta y llegan a la circulación fetal. Las concentraciones logradas en los tejidos fetales pueden causar efectos antibacterianos y tóxicos.

Las sulfonamidas se metabolizan en el hígado. El principal metabolito es la sulfonamida N4-acetilada. La acetilación da origen a productos que tienen una actividad antibacteriana, sin perder el potencial tóxico de la sustancia original. Las sulfonamidas se eliminan del organismo en parte como fármaco sin cambio y en parte como productos metabólicos. La fracción más extensa se excreta en la orina y la semivida depende de la función renal. En la orina ácida, las sulfonamidas más antiguas son insolubles y se pueden formar depósitos cristalinos. Pequeñas cantidades se eliminan en las heces, la bilis, la leche y otras secreciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE SULFONAMIDAS INDIVIDUALES

Las sulfonamidas pueden clasificarse con base en la rapidez con la cual se absorben y excretan (cuadro 52-1).

SULFONAMIDAS DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN RÁPIDAS

Sulfisoxazol. El sulfisoxazol es una sulfonamida que se absorbe y excreta con rapidez y tiene una actividad antibacteriana excelente. Su gran solubilidad elimina gran parte de la toxicidad renal inherente al empleo de las sulfonamidas más antiguas. El sulfisoxazol se une en grado considerable a proteínas plasmáticas. Después de una dosis oral de 2 a 4 g, las concentraciones máximas en el plasma de 110 a 250 μg/ml se alcanzan al cabo de 2 a 4 h. Alrededor de 30% del sulfisoxazol en la sangre y cerca de 30% en la orina se hallan en la forma acetilada. El riñón excreta cerca de 95% en una sola dosis en 24 h. Por consiguiente, las concentraciones del fármaco en la orina superan en gran proporción a las de la sangre y pueden ser bactericidas. La concentración en el líquido cefalorraquídeo se aproxima a un tercio en comparación con la de la sangre. El acetil sulfisoxazol se comercializa en combinación con etilsuccinato de eritromicina para uso en niños con otitis media.

Los efectos adversos del sulfisoxazol son similares a los de otras sulfonamidas. Dada su solubilidad relativamente alta en la orina respecto de la sulfadiazina, el sulfisoxazol raras veces produce hematuria o cristaluria (0.2 a 0.3%). No obstante, los pacientes deben aún ingerir una cantidad adecuada de agua. Se debe utilizar sulfisoxazol con precaución en individuos con alteraciones de la función renal. Al igual que todas las sulfonamidas, el sulfisoxazol puede producir reacciones de hipersensibilidad, algunas de las cuales pueden ser letales.

Sulfametoxazol. El sulfametoxazol es un congénere cercano del sulfisoxazol, pero sus tasas de absorción entérica y excreción urinaria son más lentas. Se administra por vía oral y se utiliza en infecciones sistémicas y urinarias. Es preciso tener precauciones para evitar la cristaluria por sulfametoxazol a consecuencia del elevado porcentaje de la forma acetilada, relativamente insoluble del fármaco en la orina. Las aplicaciones clínicas del sulfametoxazol son las mismas que las del sulfisoxazol. En Estados Unidos se comercializa sólo en combinaciones con trimetoprima en dosis fijas.

Sulfadiazina. La sulfadiazina administrada por vía oral se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan al término de 3 a 6 h. Alrededor de 55% del fármaco se une a la proteína plasmática. Se logran las concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo en un plazo de 4 h después de una sola dosis oral de 60 mg/kg. Tanto la forma libre como la acetilada de la sulfadiazina se excretan con rapidez por el riñón; 15 a 40% del fármaco se elimina en forma acetilada. La alcalinización de la orina acelera la depuración renal de las dos formas al disminuir su reabsorción tubular. Es necesario tomar precauciones para garantizar que la

Cuadro 52-1

Clases de sulfonamidas.

CLASE	SULFONAMIDA	$t_{1/2}$ EN SUERO (h)
Se absorbe y excreta con rapidez.	Sulfisoxazol	5 a 6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
No se absorbe bien por vía oral, pero tiene actividad en la luz intestinal.	Sulfasalazina	—
Utilización tópica.	Sulfacetamida	—
	Sulfadiazina argéntica	—
Acción prolongada.	Sulfadoxina	100 a 230

ingestión de líquidos sea adecuada para producir una diuresis diaria de al menos 1 200 ml en adultos y una cantidad correspondiente en los niños. Si no se puede lograr esto, se puede administrar bicarbonato de sodio para reducir el riesgo de cristaluria.

SULFONAMIDAS MAL ABSORBIDAS

SULFASALAZINA. La sulfasalazina no se absorbe bien en el tubo digestivo. Se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enteritis regional. Las bacterias intestinales degradan la sulfasalazina y forman 5-aminosalicilato (5-ASA, mesalamina; figuras 47-2 a 47-4), el principio activo en la enteropatía inflamatoria y la sulfapiridina, una sulfonamida que se absorbe y que al final se excreta en la orina.

SULFONAMIDAS DE USO TÓPICO

Sulfacetamida. La sulfacetamida es el derivado de sulfanilamida con sustitución de N1-acetil. Su solubilidad acuosa es de casi 90 tantos respecto de la de la sulfadiazina. Las soluciones de la sal sódica del fármaco se emplean de manera amplia en el tratamiento de las infecciones oftálmicas. Las concentraciones acuosas muy altas no son irritantes para los ojos y son eficaces contra los microorganismos susceptibles. El fármaco penetra en los líquidos y tejidos oculares en altas concentraciones. Las reacciones de sensibilidad a la sulfacetamida son infrecuentes, pero el fármaco no se debe prescribir en sujetos con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. Una solución de la sal sódica al 30% tiene un pH de 7.4, en tanto que las soluciones de sales sódicas de otras sulfonamidas son muy alcalinas. Véanse en los capítulos 64 y 65 las aplicaciones oculares y dermatológicas.

Sulfadiazina argéntica. La sulfadiazina argéntica se aplica de forma tópica para reducir la colonización microbiana y la aparición de infecciones en quemaduras. Este fármaco no debe emplearse para tratar una infección profunda establecida. La plata se libera con lentitud a partir del compuesto en concentraciones que son selectivamente tóxicas para los microorganismos. Sin embargo, las bacterias pueden desarrollar resistencia a la sulfadiazina argéntica. Aunque se absorbe escasa cantidad de plata, la concentración plasmática de la sulfadiazina puede alcanzar concentraciones terapéuticas si resulta afectada una extensa zona de la superficie. Las reacciones secundarias (sensación de quemadura, exantema y prurito) son infrecuentes. La sulfadiazina argéntica se considera un fármaco de elección para la prevención de infecciones de quemaduras.

Mafenida. Esta sulfonamida (α-amino-*p*-tolueno-sulfonamida) se aplica de forma tópica para evitar la colonización de quemaduras por una gran diversidad de bacterias gramnegativas y grampositivas. No se debe usar en el tratamiento de una infección profunda establecida. Los efectos adversos comprenden dolor intenso en zonas de aplicación, reacciones alérgicas y pérdida de líquido por evaporación de la superficie quemada debido a que no se utilizan apósitos oclusivos. El fármaco y su metabolito primario inhiben a la *anhidrasa carbónica* y la orina se vuelve alcalina. Se puede presentar acidosis metabólica con taquipnea compensadora e hiperventilación; estos efectos limitan la utilidad de la mafenida. Esta última se absorbe en la superficie de la quemadura y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 h; el fármaco absorbido se convierte en *para*-carboxibenzenosulfonamida.

SULFONAMIDAS DE ACCIÓN PROLONGADA

Sulfadoxina. Este compuesto tiene una semivida plasmática muy prolongada (siete a nueve días). Se emplea en combinación con pirimetamina (500 mg de sulfadoxina más 25 mg de pirimetamina) para la prevención y el tratamiento del paludismo causado por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a mefloquina (capítulo 49). Sin embargo, debido a las reacciones graves, y algunas veces letales, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson, además del surgimiento de cepas resistentes, el fármaco tiene una utilidad limitada para el tratamiento del paludismo.

TRATAMIENTO CON SULFONAMIDAS

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS. Debido a que un elevado porcentaje de las infecciones de las vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) se debe a patógenos resistentes a las sulfonamidas, éstas ya no representan el tratamiento de primera opción. Los compuestos preferidos son trimetoprima-sulfametoxazol, una quinolona, trimetoprima, fosfomicina o ampicilina. El *sulfisoxazol* se puede administrar en forma eficaz en zonas donde la prevalencia de la resistencia no es elevada. La dosis habitual es de 2 a 4 g al principio seguida de 1 a 2 g por vía oral cuatro veces al día durante cinco a 10 días. Los pacientes con pielonefritis aguda y fiebre alta corren riesgo de sufrir bacteriemia y choque y no se deben tratar con una sulfonamida.

NOCARDIOSIS. Las sulfonamidas son útiles en el tratamiento de las infecciones debidas a especies del género *Nocardia*. Se puede administrar sulfisoxazol o sulfadiazina en dosis de 6 a 8 g al día; este esquema se debe descontinuar durante varios meses después de controlar todas las manifestaciones clínicas. Se ha recomendado la combinación de sulfonamida con un segundo antibiótico, sobre todo en casos avanzados; se han recomendado asimismo ampicilina, eritromicina y estreptomicina, pero no se dispone de datos clínicos que demuestren que el tratamiento combinado sea mejor que el tratamiento con sulfonamida sola. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol también es eficaz; algunos especialistas consideran que esta combinación es el tratamiento de elección.

TOXOPLASMOSIS. La combinación de pirimetamina y sulfadiazina es el tratamiento de elección para la toxoplasmosis (capítulo 50). Se administra pirimetamina en una dosis de carga de 75 mg seguida de 25 mg por vía oral al día,

con sulfadiazina, 1 g por vía oral cada 6 h, más ácido folínico en dosis de 10 mg por vía oral cada día durante un mínimo de tres a seis semanas. Los pacientes deben recibir por lo menos 2 L de líquido al día para evitar la cristaluria.

UTILIZACIÓN DE LAS SULFONAMIDAS PARA PROFILAXIS. Las sulfonamidas tienen la misma eficacia que la penicilina oral para evitar las infecciones estreptocócicas y las recidivas de fiebre reumática en individuos susceptibles. Su toxicidad y la posibilidad de infección por estreptococos resistentes a fármacos hacen que las sulfonamidas sean menos convenientes que la penicilina para este fin; sin embargo, se deben usar sulfonamidas en pacientes hipersensibles a la penicilina. Por lo general, las reacciones adversas ocurren durante las primeras ocho semanas de tratamiento. Es necesario efectuar recuentos de leucocitos una vez a la semana durante las primeras ocho semanas.

REACCIONES SECUNDARIAS A LAS SULFONAMIDAS

Los efectos secundarios que ocurren tras la administración de sulfonamidas son múltiples y variados; la frecuencia global de las reacciones se aproxima a 5 por ciento.

TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS. El riesgo de cristaluria es muy bajo con los compuestos más solubles como el sulfisoxazol. La cristaluria se ha presentado en pacientes deshidratados con síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) que recibieron sulfadiazina por encefalitis secundaria a *Toxoplasma.* La ingestión de líquido debe ser suficiente para garantizar un volumen urinario diario de un mínimo de 1 200 ml (en adultos). La alcalinización de la orina puede ser conveniente si el volumen urinario o el pH son excesivamente bajos, debido a que la solubilidad del sulfisoxazol aumenta demasiado con elevaciones leves del pH.

TRASTORNOS DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO. Aunque es infrecuente, se puede presentar anemia hemolítica aguda. En algunos casos, puede deberse a un fenómeno de sensibilización; en otros, la hemólisis se relaciona con una deficiencia eritrocítica de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La agranulocitosis ocurre en casi 0.1% de los pacientes que reciben sulfadiazina; también se presenta después de utilizar otras sulfonamidas. Aunque la normalización de las cifras de granulocitos se puede retrasar durante semanas o meses después de suspender la sulfonamida, en la mayoría de los pacientes se restablece en forma espontánea con el tratamiento de apoyo. La anemia aplásica que incluye supresión completa de la actividad de la médula ósea con anemia intensa, granulocitopenia y trombocitopenia es una presentación extremadamente rara tras el tratamiento con sulfonamida. Es probable que se deba a un efecto mielotóxico directo y puede ser letal. La supresión reversible de la médula ósea es muy frecuente en individuos con una reserva limitada de la médula ósea (p. ej., personas con sida o que se hallan bajo quimioterapia mielosupresora).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. Entre las manifestaciones cutáneas y mucosas atribuidas a la sensibilización a la sulfonamida figuran los exantemas morbiliformes, escarlatiniformes, urticariales, erisipeloides, penfigoides, purpúricos y petequiales, así como el eritema nodular, el eritema multiforme similar al de Stevens-Johnson, el síndrome de Behçet, la dermatitis exfoliativa y la fotosensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad ocurren las más de las veces después de la primera semana de tratamiento, aunque pueden aparecer antes en sujetos sensibilizados de forma previa. Fiebre, alteración del estado general y prurito se presentan a menudo en forma simultánea. La frecuencia de efectos dérmicos secundarios se acerca a 2% con sulfisoxazol; los pacientes con sida manifiestan una frecuencia de exantemas luego del tratamiento con sulfonamida más alta que otros individuos. Puede aparecer un síndrome similar a la enfermedad por el suero después de varios días de tratamiento con sulfonamida. La fiebre farmacológica es una manifestación secundaria común del tratamiento con sulfonamida; la frecuencia se aproxima a 3% con sulfisoxazol. La necrosis focal o difusa del hígado debido a la toxicidad farmacológica directa o a la sensibilización se presenta en < 0.1% de los pacientes. La cefalea, náusea, vómito, fiebre, hepatomegalia, ictericia y datos de laboratorio de disfunción hepatocelular aparecen casi siempre tres a cinco días después de iniciada la administración de sulfonamida y el síndrome puede avanzar a la atrofia amarilla aguda y la muerte.

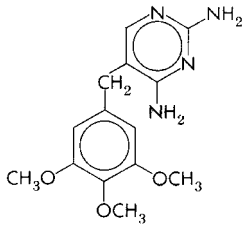
REACCIONES SECUNDARIAS. La anorexia, la náusea y el vómito se presentan en 1 a 2% de las personas que reciben sulfonamidas. La administración de sulfonamidas a lactantes recién nacidos, sobre todo si son prematuros, puede propiciar el desplazamiento de bilirrubina desde la albúmina plasmática y ocasionar tal vez una encefalopatía llamada *quernícteron.* No deben administrarse sulfonamidas a las mujeres embarazadas cerca del término, ya que estos fármacos cruzan la placenta y se secretan en la leche.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Las interacciones farmacológicas de las sulfonamidas se observan con los anticoagulantes orales, los hipoglucemiantes sulfonilureas y los anticonvulsivos derivados de la fenilhidantoína. En cada caso, las sulfonamidas pueden potenciar los efectos del otro fármaco al inhibir su metabolismo o al desplazarlo de la albúmina. Puede ser necesario el ajuste posológico cuando se administra al mismo tiempo una sulfonamida.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

La trimetoprima inhibe a la dihidrofolato reductasa bacteriana, una enzima descendente de la que las sulfonamidas inhiben en la misma secuencia biosintética (figura 52-2). La combinación de trimetoprima más sulfametoxazol fue un avance importante en el desarrollo de antimicrobianos clínicamente eficaces

y sinérgicos. En gran parte del mundo, la combinación de la trimetoprima con sulfametoxazol se conoce como *cotrimoxazol*. Además, con la combinación con sulfametoxazol, la trimetoprima también se comercializa en una presentación individual.



TRIMETOPRIMA

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. La actividad antibacteriana de la trimetoprima es similar a la del sulfametoxazol, aunque la primera es 20 a 100 veces más potente. La mayor parte de los microorganismos gramnegativos y grampositivos es sensible a la trimetoprima, pero puede desarrollarse resistencia cuando se utiliza el fármaco solo. Por lo general, *Pseudomonas aeuruginosa, Bacteroides fragilis* y enterococos son resistentes. Hay una variación considerable en la susceptibilidad de *Enterobacteriaceae* a la trimetoprima en diferentes ubicaciones geográficas debido a la propagación de la resistencia mediada por plásmidos y transposones (capítulo 48).

Eficacia de trimetoprima-sulfametoxazol en combinación. *Chlamydia trachomatis* y *N. meningitidis* son susceptibles a trimetoprima-sulfametoxazol. Aunque la mayor parte de las cepas de *S. pneumoniae* es susceptible, se ha observado un incremento de la resistencia. El compuesto inhibe 50 a 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, el grupo de estreptococos *viridans*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, especies del género *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Serratia* y especies del género *Alcaligenes*. También son sensibles especies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* y *Nocardia asteroides.*

MECANISMO DE ACCIÓN. La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol se debe a las acciones secuenciales de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico (figura 52-2). El tetrahidrofolato es esencial para las reacciones de transferencia de un carbono (p. ej., la síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato). La toxicidad selectiva para los microorganismos se alcanza en dos días. Las células de mamífero utilizan folatos preformados de los alimentos y no sintetizan el compuesto. Por otra parte, la trimetoprima es un inhibidor muy selectivo de la hidrofolato reductasa de microorganismos inferiores: se requieren alrededor de 100 000 tantos más del fármaco para inhibir la reductasa humana que la enzima bacteriana. El cociente óptimo de las concentraciones de los dos compuestos equivale al cociente de las concentraciones inhibidoras mínimas de los fármacos que actúan de manera independiente. Si bien este cociente varía para diferentes bacterias, el cociente más eficaz para el máximo número de microorganismos es 20:1, sulfametoxazol:trimetoprima. Por consiguiente, la combinación está formulada para alcanzar una concentración de sulfametoxazol *in vivo* que es 20 veces mayor que la de trimetoprima; sulfametoxazol tiene propiedades farmacocinéticas tales que las concentraciones de los dos fármacos son relativamente constantes en el organismo durante un periodo prolongado.

RESISTENCIA BACTERIANA. La resistencia bacteriana a trimetoprima-sulfametoxazol es un problema de rápido crecimiento. La resistencia se debe a menudo a la adquisición de un plásmido que codifica la síntesis de una dihidrofolato reductasa alterada. Se ha informado que casi 30% de cepas urinarias de *E. coli* es resistente a trimetoprima-sulfametoxazol.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las características farmacocinéticas del sulfametoxazol y la trimetoprima son muy similares para lograr un cociente constante de 20:1 de sus concentraciones en sangre y tejidos. Después de una sola dosis oral de un preparado combinado, la trimetoprima se absorbe como más rapidez que el sulfametoxazol. Por lo regular, la concentración sanguínea máxima de la trimetoprima se alcanza a las 2 h en la mayoría de los pacientes, en tanto que las concentraciones máximas del sulfametoxazol ocurren hacia las 4 h después de una sola dosis oral. Las semividas de trimetoprima y sulfametoxazol se aproximan a 11 y 10 h, respectivamente.

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprima (el cociente habitual de 5:1) dos veces al día, las concentraciones máximas de los fármacos en el plasma son alrededor de 40 y 2 μg/ml, el cociente óptimo. Las concentraciones máximas son similares (46 y 3.4 μg/ml) tras la infusión intravenosa de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima durante un periodo de 1 hora.

La trimetoprima se distribuye y se concentra con rapidez en los tejidos; aproximadamente 40% se une a la proteína plasmática en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución de la trimetoprima es casi nueve veces mayor que el del sulfametoxazol. El fármaco entra con facilidad en el líquido cefalorraquídeo y el esputo. Altas concen-

traciones de cada componente de la mezcla también se encuentran en la bilis. Alrededor de 65% del sulfametoxazol se une a la proteína plasmática. Cerca de 60% de la trimetoprima administrada y de 25 a 50% del sulfametoxazol administrado se excretan en la orina en 24 h. Dos tercios de la sulfonamida no son conjugados. Los metabolitos de la trimetoprima también se eliminan. Las tasas de excreción y las concentraciones de los dos compuestos en la orina se reducen de manera significativa en pacientes con uremia.

USOS TERAPÉUTICOS

Infecciones urinarias. El tratamiento de las infecciones urinarias bajas no complicadas con trimetoprima-sulfametoxazol es a menudo muy eficaz para las bacterias sensibles. El tratamiento con una sola dosis (320 mg de trimetoprima más 1 600 mg de sulfametoxazol en adultos) ha sido eficaz en algunos casos para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas. La trimetoprima también logra concentraciones terapéuticas en secreciones prostáticas y la trimetoprima más sulfametoxazol es eficaz muchas veces para el tratamiento de la prostatitis bacteriana.

Infecciones respiratorias bacterianas. Trimetoprima-sulfametoxazol es eficaz para tratar las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. Al parecer, la administración de 800 a 1 200 mg de sulfametoxazol más 160 a 240 mg de trimetoprima dos veces al día es eficaz para disminuir la fiebre, la secreción purulenta y el volumen de esputo, así como la cifra de bacterias en el esputo. *No* se debe utilizar trimetoprima-sulfametoxazol para tratar la faringitis estreptocócica porque no erradica al patógeno. Es eficaz para la otitis media aguda en niños y la sinusitis maxilar aguda en adultos causada por cepas susceptibles de *H. influenzae* y *S. pneumoniae.*

Infecciones del tubo digestivo. La combinación es una alternativa a una fluoroquinolona para el tratamiento de la shigelosis. En apariencia, la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol es eficaz en el tratamiento de portadores de cepas sensibles de *Salmonella typhi* y otras especies del género *Salmonella*; sin embargo, algunas veces es ineficaz. La diarrea aguda debida a cepas sensibles de *E. coli* enteropatógena se puede tratar o evitar con trimetoprima o trimetoprima más sulfametoxazol. No obstante, el tratamiento antibiótico de las enfermedades diarreicas debidas a *E. coli* enterohemorrágica O157:H7 puede incrementar el riesgo del síndrome hemolítico-urémico, tal vez al aumentar la liberación de la toxina Shiga por la bacteria.

***Infección por* Pneumocystis jiroveci.** El tratamiento en dosis elevadas (trimetoprima, 15 a 20 mg/kg/día, más sulfametoxazol, 75 a 100 mg/kg/día en tres o cuatro dosis fraccionadas) es eficaz para esta infección grave en sujetos con sida. Se deben administrar corticoesteroides complementarios al inicio del tratamiento contra *Pneumocystis* en individuos con una PO_2 menor de 70 mmHg o un gradiente alveolar arterial mayor de 35 mmHg. La profilaxis con 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima una vez al día o tres veces a la semana es eficaz para evitar la neumonía causada por este microorganismo en pacientes con sida. Las reacciones secundarias son menos frecuentes con las dosis profilácticas más bajas de trimetoprima-sulfametoxazol. Los problemas más frecuentes son exantema, fiebre, leucopenia y hepatitis.

Profilaxis en pacientes neutropénicos. El tratamiento en dosis bajas (150 mg de trimetoprima/m^2 de área de superficie corporal y 750 mg de sulfametoxazol/m^2 de área de superficie corporal) es eficaz para la profilaxis de la infección por *P. jiroveci.* Un esquema de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima dos veces al día en pacientes con neutropenia grave proporciona una protección notable contra la septicemia causada por bacterias gramnegativas.

Infecciones diversas. Las infecciones por *Nocardia* se han tratado de modo satisfactorio con la combinación, pero también se han comunicado fracasos. Aunque en la actualidad una combinación de doxiciclina y estreptomicina o gentamicina se considera el tratamiento de elección para la brucelosis, trimetoprima-sulfametoxazol puede ser un sustitutivo eficaz para la combinación de doxiciclina. Trimetoprima-sulfametoxazol también se ha utilizado de forma satisfactoria en el tratamiento de la enfermedad de Whipple, la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* y la infección por parásitos intestinales *Cyclospora* e *Isospora.* La granulomatosis de Wegener puede responder, lo cual depende de la etapa de la enfermedad.

EFECTOS SECUNDARIOS. El margen entre toxicidad para las bacterias y para el ser humano puede ser relativamente estrecho cuando el sujeto tiene deficiencia de folato. En tales casos, trimetoprima-sulfametoxazol puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En su utilización sistemática, la combinación ejerce al parecer escasa toxicidad. Alrededor de 75% de los efectos secundarios afecta a la piel. En apariencia, la trimetoprima más sulfametoxazol produce reacciones dermatológicas hasta tres veces más frecuentes que el sulfisoxazol solo (5.9% frente a 1.7%). La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son infrecuentes y ocurren en particular en individuos mayores. La náusea y el vómito representan la mayor parte de las reacciones digestivas; la diarrea es infrecuente. La glositis y la estomatitis son relativamente comunes. Se ha observado ictericia leve y transitoria y tiene al parecer las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones, manifestaciones atribuidas a las sulfonamidas. Las reacciones hematológicas son anemias diversas, trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfoemoglobinemia. Las alteraciones permanentes de la función renal pueden presentarse tras el empleo de trimetoprima-sulfametoxazol en individuos con nefropatía y se ha observado una disminución reversible de la depuración de creatinina en personas con función renal normal. Los pacientes con sida experimentan con frecuencia reacciones de hipersensibilidad a trimetoprima-sulfa-

metoxazol (exantema, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e infiltrados pulmonares). Es posible continuar el tratamiento en estos sujetos después de la desensibilización oral rápida.

QUINOLONAS

Las quinolonas son derivados del ácido nalidíxico. Las quinolonas fluoradas 4, como *ciprofloxacina* y *moxifloxacina*, tienen una amplia actividad antimicrobiana y son eficaces después de la administración oral para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades infecciosas (cuadro 52-2).

Sin embargo, los efectos secundarios infrecuentes y potencialmente letales han llevado a retirar del comercio estadounidense a los fármacos lomefloxacina, esparfloxacina (fototoxicidad, prolongación del intervalo QTc), gatifloxacina (hipoglucemia), temafloxacina (anemia hemolítica inmunitaria), trovafloxacina (hepatotoxicidad), grepafloxacina (cardiotoxicidad) y clinafloxacina (fototoxicidad).

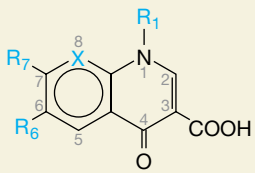
MECANISMO DE ACCIÓN. Los antibióticos derivados de la quinolona tienen acción específica sobre la *girasa de DNA* bacteriana y la *topoisomerasa IV.* Para muchas bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV es el principal blanco. En cambio, la girasa de DNA representa el principal blanco de la quinolona en muchos microorganismos gramnegativos. La girasa introduce superhélices negativas en el DNA para combatir las superhélices positivas excesivas que pueden ocurrir durante la replicación de DNA (figura 52-3). Las quinolonas inhiben el superenrollamiento de DNA mediado por girasa en concentraciones que se correlacionan bien con las necesarias para inhibir el desarrollo de bacterias (0.1 a 10 µg/ml). Las mutaciones del gen que codifica a la subunidad A de la girasa pueden conferir resistencia a estos fármacos. La topoisomerasa IV, que separa moléculas de DNA hijas entrelazadas (catenadas) que son el producto de la replicación de DNA, también es blanco para las quinolonas.

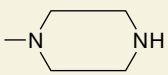
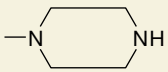
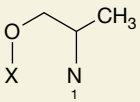
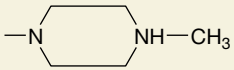
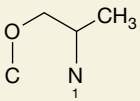
Las células eucarióticas no contienen DNA girasa, sino una DNA topoisomerasa de tipo II similar en términos conceptuales y mecanicistas, pero las quinolonas la inhiben sólo en concentraciones mucho más altas (100 a 1 000 µg/ml) que las necesarias para inhibir las enzimas bacterianas.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. Las fluoroquinolonas son microorganismos bactericidas potentes contra *E. coli* y diversas especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* y *Neisseria* (las MIC_{90} son por lo general < 0.2 µg/ml). Las fluoroquinolonas también tienen una actividad satisfactoria contra estafilococos, pero no contra cepas resistentes a la meticilina (MIC_{90} = 0.1 a 2 µg/ml). La actividad contra estreptococos se limita a una subserie de las quinolonas, tales como levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina. Diversas bacterias intracelulares son inhibidas por las fluoroquinolonas en concentraciones que pueden alcanzarse en el plasma; éstas son especies de

Cuadro 52-2

Fórmulas estructurales de algunas quinolonas y fluoroquinolonas.



CONGÉNERE	R_1	R_6	R_7	X
Ácido nalidíxico	$-C_2H_5$	–H	$-CH_3$	–N–
Norfloxacina	$-C_2H_5$	–F		–CH–
Ciprofloxacina		–F		–CH–
Levofloxacina		–F		

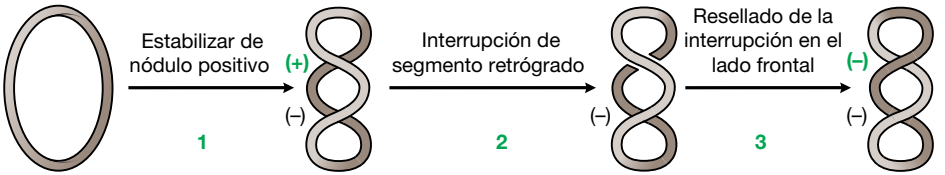


Figura 52-3 *Modelo de la formación de superhélices de DNA negativas mediante DNA girasa.* La DNA girasa se une a dos segmentos de DNA (1) y crea un nódulo de superhélice positiva (+). La enzima luego introduce una interrupción de doble cadena en el DNA y pasa el segmento frontal a través de la interrupción (2). Luego se vuelve a sellar la interrupción (3) y crea una superhélice negativa (–). Las quinolonas inhiben las muescas y la actividad de cierre de la girasa y, en concentraciones más altas, bloquean la actividad descatenadora de la topoisomerasa IV. (Tomada de Cozzarelli N.R. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science*, 1980;207:953-960. Reimpreso con autorización de AAAS.)

Chlamydia, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium* (incluido *Mycobacterium tuberculosis*). La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina tienen valores de MIC_{90} de 0.5 a 3 μg/ml para *M. fortuitum*, *M. kansasii* y *M. tuberculosis*. Varias fluoroquinolonas, incluida la garenoxacina (no comercializable en Estados Unidos) y la gemifloxacina, tienen actividad contra bacterias anaerobias.

La resistencia a las quinolonas puede surgir durante el tratamiento por mutaciones en los genes bacterianos que codifican la DNA girasa o topoisomerasa IV o por el transporte activo del fármaco fuera de la bacteria. La resistencia ha aumentado después del advenimiento de las fluoroquinolonas, sobre todo de *Pseudomonas* y estafilococos. El aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas también se ha observado en *C. jejuni*, *Salmonella*, *N. gonorrhoeae* y *S. pneumoniae*.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las quinolonas se absorben bien después de la administración oral. Se obtienen concentraciones séricas máximas de las fluoroquinolonas en un lapso de 1 a 3 h de una dosis oral de 400 mg. El volumen de distribución de las quinolonas es considerable y las concentraciones en orina, riñón, pulmón y tejido prostático, heces, bilis y macrófagos y neutrófilos son más altas que las concentraciones en suero. Se alcanzan concentraciones séricas relativamente bajas con norfloxacina y limitan su utilidad en el tratamiento de las infecciones urinarias. Los alimentos pueden retrasar el tiempo para conseguir las concentraciones séricas máximas. Las dosis orales en los adultos son 200 a 400 mg cada 12 h para ofloxacina, 400 mg cada 12 h para norfloxacina y pefloxacina, y 250 a 750 mg cada 12 h para ciprofloxacina. La biodisponibilidad de las fluoroquinolonas es superior a 50% para todos los compuestos y mayor de 95% para otros más. La semivida en suero es de 3 a 5 h para norfloxacina y ciprofloxacina. Las concentraciones de quinolona en líquido cefalorraquídeo, tejido óseo y líquido prostático son más bajas que en suero. Las concentraciones de pefloxacina y ofloxacina en líquido de ascitis se aproximan a las concentraciones séricas y se ha detectado ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina en leche materna. La mayor parte de las quinolonas se elimina de modo predominante en el riñón y se debe ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal. En cambio, pefloxacina y moxifloxacina se metabolizan sobre todo en el hígado y no deben utilizarse en personas con insuficiencia hepática. Ninguno de los fármacos se elimina con eficiencia mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Aspectos farmacocinéticos. Las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antimicrobianos son importantes para evitar la selección y la diseminación de cepas resistentes y ha dado lugar a la descripción de la concentración de prevención de la mutación, que es la concentración mínima del antimicrobiano que impide la selección de bacterias resistentes por inóculos bacterianos considerables. Los compuestos β-lactámicos son fármacos que dependen del tiempo y carecen de efectos posantibióticos importantes, lo que origina erradicación bacteriana cuando las concentraciones séricas libres superan a las concentraciones inhibidoras mínimas de estos fármacos contra los microorganismos patógenos infectantes por más de 40 a 50% del intervalo de administración. En cambio, las fluoroquinolonas son compuestos que dependen de la concentración y la duración, hasta conseguir una erradicación bacteriana cuando los cocientes del fármaco libre del área bajo la curva en suero a MIC son de 25 a 30. Una formulación de liberación prolongada de ciprofloxacina ejemplifica este principio (figura 48-4).

USOS TERAPÉUTICOS

Infecciones de las vías urinarias. El ácido nalidíxico es útil sólo para las infecciones urinarias causadas por microorganismos susceptibles. Las fluoroquinolonas son significativamente más potentes y tienen un espectro de actividad antimicrobiana mucho más amplio. Norfloxacina y ciprofloxacina XR están aprobadas para utilizarse en Estados Unidos sólo para las infecciones urinarias. Las fluoroquinolonas son más eficaces que la trimetoprima más sulfametoxazol para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Prostatitis. Norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina son eficaces en el tratamiento de la prostatitis causada por bacterias sensibles. Las fluoroquinolonas administradas durante cuatro a seis semanas son al parecer eficaces en sujetos que no responden a trimetoprima-sulfametoxazol.

Enfermedades de transmisión sexual. No se deben emplear las quinolonas durante el embarazo. Las fluoroquinolonas carecen de actividad contra *Treponema pallidum* pero son activas *in vitro* contra *C. trachomatis* y *H. ducreyi*. Para la uretritis y cervicitis por clamidia, un esquema de ofloxacina durante siete días es una alternativa al tratamiento durante siete días con doxiciclina o una sola dosis de azitromicina; otras quinolonas disponibles no tienen una eficacia fiable. Una sola dosis oral de una fluoroquinolona como ofloxacina o ciprofloxacina ha sido un tratamiento eficaz para las cepas sensibles de *N. gonorrhoeae*, pero la resistencia creciente a las fluoroquinolonas ha dado origen a que la ceftriaxona sea el fármaco de primera opción para esta infección. El chancroide (infección causada por *H. ducreyi*) se puede tratar con ciprofloxacina durante tres días.

Infecciones del tubo digestivo y abdominales. Para la diarrea del viajero (a menudo causada por *E. coli* enterotoxígena), las quinolonas son iguales a la trimetoprima-sulfametoxazol en cuanto a eficacia, lo que reduce la duración de las heces sueltas durante uno a tres días. Norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina administradas durante cinco días han sido eficaces en el tratamiento de enfermos con shigelosis. El tratamiento con ciprofloxacina y ofloxacina cura a la mayoría de los pacientes con fiebre entérica consecutiva a *S. typhi*, así como infecciones diferentes de la tifoidea bacteriémica en personas con sida y elimina el estado de portador fecal crónico. La capacidad *in vitro* de las quinolonas para activar al gen de la toxina de Shiga *stx2* (la causa del síndrome hemolítico-urémico) en *E. coli* parece indicar que las quinolonas no deben utilizarse para *E. coli* productora de toxina Shiga. La ciprofloxacina y la ofloxacina son menos eficaces para tratar los episodios de peritonitis que se presentan en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria crónica (causa probable: estafilococos negativos a la coagulasa).

Infecciones del sistema respiratorio. Muchas fluoroquinolonas más recientes, incluidas la gatifloxacina (comercializada sólo para utilización oftálmica en Estados Unidos) y moxifloxacina, tienen actividad excelente contra *S. pneumoniae*. Las fluoroquinolonas poseen actividad *in vitro* contra el resto de microorganismos respiratorios patógenos que suelen reconocerse. Una fluoroquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina) o la azitromicina son los antibióticos de elección para *L. pneumophila*. Las fluoroquinolonas han sido eficaces para erradicar *H. influenzae* y *M. catarrhalis* del esputo. Las exacerbaciones respiratorias leves y moderadas debidas a *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística han respondido al tratamiento con fluoroquinolonas por vía oral.

Infecciones óseas, articulares y de tejidos blandos. El tratamiento de la osteomilitis crónica necesita antimicrobianos por periodos prolongados (semanas a meses) que sean activos contra *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Las fluoroquinolonas, con una actividad antibacteriana adecuada para estas infecciones, se pueden utilizar en algunos casos; las dosis recomendadas son 500 mg cada 12 h o, si son graves, 750 mg dos veces al día. Se debe reducir la dosis en individuos con alteraciones graves de la función renal. Las curaciones clínicas son hasta de 75% en la osteomielitis crónica en la cual predominan los bacilos gramnegativos. Los fracasos se relacionan con la aparición de resistencia en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. En las infecciones de pie diabético, las fluoroquinolonas en combinación con un fármaco con actividad antianaeróbica representan una opción aceptable.

Otras infecciones. Se administra ciprofloxacina para la prevención del carbunco y es eficaz para tratar la tularemia. Se pueden usar las quinolonas como parte de esquemas de múltiples fármacos para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y las infecciones micobacterianas atípicas, así como las infecciones por complejo de *Mycobacterium avium* en pacientes con sida (capítulo 56). Las quinolonas, cuando se utilizan como profilaxis en enfermos neutropénicos, tienen una disminución de la frecuencia de bacteriemias por bacilos gramnegativos. La levofloxacina está aprobada para tratar y evitar el carbunco, además de la peste por *Yersinia pestis*.

EFECTOS SECUNDARIOS. Por lo general, las quinolonas y las fluoroquinolonas se toleran bien. Las reacciones secundarias afectan al tubo digestivo y 3 a 17% de los pacientes refieren náusea leve, vómito y molestias abdominales. La ciprofloxacina es la causa más frecuente de colitis por *C. difficile.* La gatifloxacina se acompaña de hipoglucemia e hiperglucemia en adultos mayores. Los efectos secundarios del sistema nervioso central (1 a 11%) consisten en cefalea leve y mareos. Raras veces se han presentado alucinaciones, delirio y convulsiones, con predominio en pacientes que ya consumían teofilina o antiinflamatorios no esteroides. La ciprofloxacina y la pefloxacina inhiben el metabolismo de la teofilina y se puede presentar toxicidad por las concentraciones elevadas de metilxantina. Los NSAID aumentan el desplazamiento del ácido γ-aminobutírico (GABA) de sus receptores por las quinolonas. Los exantemas, que comprenden reacciones de fotosensibilidad, también pueden presentarse. El desgarro del tendón de Aquiles o la tendinitis son un efecto secundario reconocido, sobre todo en individuos mayores de 60 años de edad, pacientes hospitalizados que reciben corticoesteroides y receptores de trasplantes de órganos sólidos. No se debe administrar ciprofloxacina a las mujeres embarazadas y por lo regular no se emplea en niños.

La leucopenia, la eosinofilia y las elevaciones leves de las transaminasas séricas se presentan de modo ocasional. Se ha observado prolongación del intervalo QT con esparfloxacina y, en menor grado, con gatifloxacina y moxifloxacina. Se deben administrar con precaución las quinolonas en pacientes que consumen antiarrítmicos de las clases III (amiodarona) y IA (quinidina, procainamida) (capítulo 29).

ANTISÉPTICOS Y ANALGÉSICOS PARA TRATAR LAS INFECCIONES URINARIAS

Los antisépticos urinarios se concentran en los túbulos renales donde inhiben el desarrollo de muchas especies de bacterias. Estos compuestos no se pueden utilizar para tratar infecciones sistémicas debido a que no se alcanzan las concentraciones eficaces en el plasma con dosis inocuas; sin embargo, se pueden administrar por vía oral para tratar las infecciones urinarias. Por otra parte, se alcanzan concentraciones antibacterianas eficaces en la pelvis renal y la vejiga.

METENAMINA. La metenamina (hexametilenamina) es un antiséptico de las vías urinarias y un profármaco que actúa al generar formaldehído a través de la siguiente reacción:

$$NH_4(CH_2)_6 + 6H_2O + 4H^+ \rightarrow 4NH^+_4 + 6HCHO$$

A un pH de 7.4 no se observa casi ninguna descomposición; se genera formaldehído en una proporción de 6% de la cantidad teórica a un pH de 6, y de 20% a un pH de 5. Por consiguiente, la acidificación de la orina favorece la formación de formaldehído y la acción antibacteriana dependiente de éste. La reacción de descomposición es muy lenta y se necesitan 3 h para alcanzar 90% final. Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre en concentraciones cercanas a 20 µg/ml. Los microorganismos no presentan resistencia al formaldehído. Los que degradan urea (p. ej., especies del género *Proteus*) tienden a aumentar el pH de la orina y por consiguiente inhiben la liberación de formaldehído.

Farmacología, toxicología y usos terapéuticos. La metenamina se absorbe por vía oral, pero 10 a 30% se descompone en el jugo gástrico a menos que el fármaco sea protegido por una capa gastrorresistente. Debido al amoniaco que se produce, no se debe utilizar metenamida en pacientes con insuficiencia hepática. La excreción en la orina es casi cuantitativa. Cuando el pH urinario es de 6 y el volumen urinario diario de 1 000 a 1 500 ml, una dosis diaria de 2 g produce una concentración urinaria de 18 a 60 µg/ml de formaldehído; esto es superior a la MIC para la mayor parte de los patógenos de las vías urinarias. El pH bajo por sí solo es bacteriostático, de manera que la acidificación cumple una función doble. Los ácidos que suelen utilizarse son ácido mandélico y ácido hipúrico. Las molestias del tubo digestivo se deben a menudo a dosis mayores de 500 mg cuatro veces al día, aun con los comprimidos gastrorresistentes. La micción dolorosa y frecuente, la albuminuria, la hematuria y los exantemas pueden deberse a dosis de 4 a 8 g/día administradas por más de tres a cuatro semanas. La insuficiencia renal no es una contraindicación para utilizar la metenamina sola, pero los ácidos administrados de manera simultánea pueden ser perjudiciales; el mandelato de metenamina no se emplea en caso de insuficiencia renal. La metenamina se combina con sulfametizol y tal vez otras sulfonamidas en la orina, lo cual produce un antagonismo mutuo; por consiguiente, estos fármacos no se deben utilizar en combinación. La metenamina no es un fármaco primario para el tratamiento de las infecciones urinarias agudas pero es útil para el tratamiento supresor crónico de las infecciones urinarias. El compuesto es muy útil cuando el microorganismo causante es *E. coli*, pero por lo regular puede suprimir a los gramnegativos nocivos y muchas veces también a *S. aureus* y *S. epidermidis*. *Enterobacter aerogenes* y *Proteus vulgaris* son casi siempre resistentes. El médico debe hacer lo posible por mantener el pH < 5.5.

NITROFURANTOÍNA. La nitrofurantoína es un nitrofurano sintético que se utiliza para evitar y tratar las infecciones urinarias.

Actividad antibiótica. La nitrofurantoína se activa mediante reducción enzimática, con la formación de productos intermedios muy reactivos que parecen ser la causa de la propiedad del fármaco de lesionar el DNA. Las bacterias reducen a la nitrofurantoína con más rapidez que las células de mamíferos y se considera que esto contribuye a la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. La nitrofurantoína posee actividad contra muchas cepas de *E. coli* y enterococos. Sin embargo, la mayoría de especies de *Proteus* y *Pseudomonas* y muchas especies del género *Enterobacter* y *Klebsiella* son resistentes. La nitrofurantoína es bacteriostática para la mayor parte de los microorganismos susceptibles en concentraciones de ≤ 32 µg/ml o menos y es bactericida en concentraciones ≥ 100 µg/ml. La actividad antibacteriana es más alta en la orina ácida.

Farmacología, toxicidad y tratamiento. La nitrofurantoína se absorbe con rapidez y por completo en el tubo digestivo. No se alcanzan concentraciones antibacterianas en el plasma tras la ingestión de las dosis recomendadas debido a que el fármaco se elimina con rapidez. La semivida plasmática es de 0.3 a 1 h; alrededor de 40% se excreta sin cambio en la orina. La dosis promedio de la nitrofurantoína produce una concentración en la orina de casi 200 µg/ml. Esta concentración es soluble a un pH > 5, pero no se debe alcalinizar la orina debido a que esto reduce la actividad antimicrobiana. La tasa de excreción se relaciona de forma lineal con la depuración de la creatinina, así que en pacientes con alteraciones de la función glomerular, la eficacia del fármaco puede estar reducida y aumentar la toxicidad sistémica. La nitrofurantoína pigmenta de color pardo la orina.

La dosis oral de nitrofurantoína en los adultos es de 50 a 100 mg cuatro veces al día con las comidas y a la hora de acostarse y menor para la formulación macrocristalina (100 mg cada 12 h durante siete días). Una sola dosis de 50 a 100 mg a la hora de acostarse puede ser suficiente para evitar las recidivas. La dosis diaria en los niños es de 5 a 7 mg/kg pero puede ser tan baja como 1 mg/kg para el tratamiento a largo plazo. Un ciclo de tratamiento no debe

superar los 14 días; los ciclos repetidos deben separarse con periodos de reposo. Las mujeres embarazadas, los individuos con alteraciones de la función renal (depuración de creatinina menor de 40 ml/min) y los niños menores de un mes de edad no deben recibir nitrofurantoína. Ésta tiene aprobación para el tratamiento de las infecciones urinarias. No se recomienda para tratar la pielonefritis y la prostatitis.

Los efectos secundarios más frecuentes del fármaco son náusea, vómito y diarrea; el preparado macrocristalino se tolera mejor que las formulaciones habituales. Algunas veces se presentan diversas reacciones de hipersensibilidad, como escalofrío, fiebre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (relacionada con deficiencia de G6PD), ictericia colestásica y daño hepatocelular. La hepatitis activa crónica es infrecuente. Pueden presentarse neumonitis aguda con fiebre, escalofrío, tos, disnea, dolor torácico, infiltración pulmonar y eosinofilia al cabo de horas a días de iniciar el tratamiento; casi siempre estos síntomas se resuelven con rapidez después de suspender el fármaco. La fibrosis pulmonar intersticial puede ocurrir en pacientes (sobre todo en los ancianos) que reciben el fármaco en forma crónica. La anemia megaloblástica es infrecuente. Se presenta cefalea, vértigo, somnolencia, mialgias y nistagmo en forma esporádica, pero las más de las veces son reversibles. Se han comunicado polineuropatías graves con desmielinización y degeneración de los nervios sensoriales y motores; las neuropatías tienen más probabilidades de ocurrir en pacientes con alteraciones de la función y en personas que reciben tratamiento continuado por periodos prolongados.

FENAZOPIRIDINA. El clorhidrato de fenazopiridina *no* es un antiséptico urinario. No obstante, tiene una acción analgésica sobre las vías urinarias y alivia los síntomas de disuria, polaquiuria, sensación de ardor y urgencia para orinar. La dosis habitual es 200 mg tres veces al día. El compuesto es un colorante azo que pigmenta la orina de color naranja o rojo. Se presenta molestia digestiva hasta en 10% de los pacientes y se puede reducir mediante la administración del fármaco con los alimentos; la sobredosis puede originar metahemoglobinemia. Los productos de venta sin receta que contienen fenazopiridina se hallan bajo revisión de la FDA para determinar su tolerabilidad y eficacia.

Para una lista completa de la bibliografía, véanse Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica, o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

53 capítulo Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β-lactámicos

Los antibióticos β-lactámicos (*penicilinas*, *cefalosporinas* y *carbapenems*) comparten una estructura y mecanismo de acción comunes, inhibición de la síntesis de la pared de peptidoglucano de la célula bacteriana. La resistencia bacteriana contra los antibióticos β-lactámicos sigue aumentando con una velocidad espectacular. Los inhibidores de la β-lactamasa como el clavulanato pueden prolongar la utilidad de estos fármacos contra los microorganismos que producen β-lactamasa. Lamentablemente, la resistencia comprende no sólo la producción de β-lactamasas sino también alteraciones o adquisición de nuevas proteínas de unión a penicilina (*penicillin-binding proteins*, PBP) y una disminución de la entrada o la salida activa de los antibióticos. En un grado peligroso, estamos entrando en la era previa a los antibióticos y muchas infecciones hospitalarias por bacterias gramnegativas están adquiriendo resistencia a todos los antibióticos disponibles.

MECANISMO DE ACCIÓN: INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PEPTIDOGLUCANO. El peptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared celular que proporciona una estabilidad mecánica rígida. Los antibióticos β-lactámicos inhiben el último paso de la síntesis de peptidoglucano (figura 53-1).

En los microorganismos grampositivos, la pared celular tiene un espesor de 50 a 100 moléculas; en las bacterias gramnegativas, tiene un espesor de sólo una o dos moléculas (figura 53-2*A*). El peptidoglucano consta de cadenas de glucano, que son tiras lineales de dos aminoglúcidos alternantes (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico) entrecruzados a través de cadenas de péptidos. La formación del precursor de peptidoglucano ocurre en el citoplasma. La síntesis de UDP-acetilmuramil-pentapéptido se completa con la adición de un dipéptido, la D-alanil-D-alanina

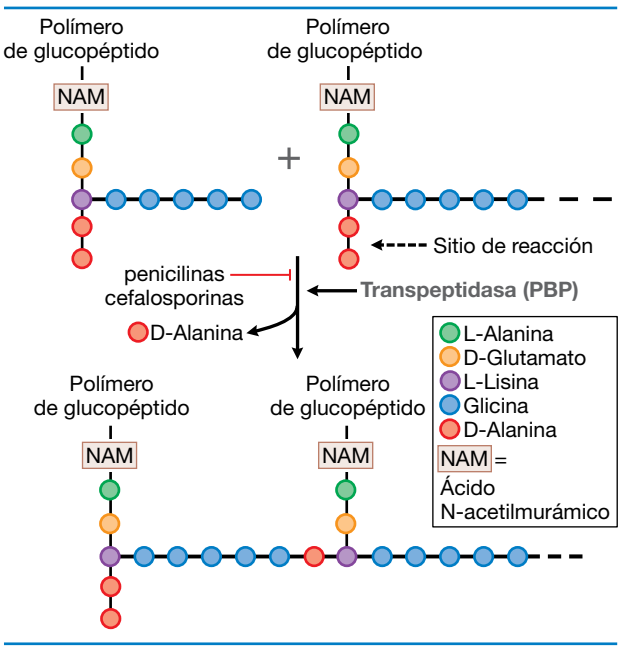


Figura 53-1 *Acción de antibióticos β-lactámicos en Staphylococcus aureus.* La pared de la célula bacteriana consta de polímeros de glucopéptido (un esqueleto de amino-hexosa NAM-NAG) unido a través de puentes entre cadenas laterales de aminoácidos. En *S. aureus,* el puente es $(Gli)_5$-D-Ala entre lisinas. El enlace cruzado es catalizado por una transpeptidasa, la enzima que inhibe las penicilinas y las cefalosporinas.

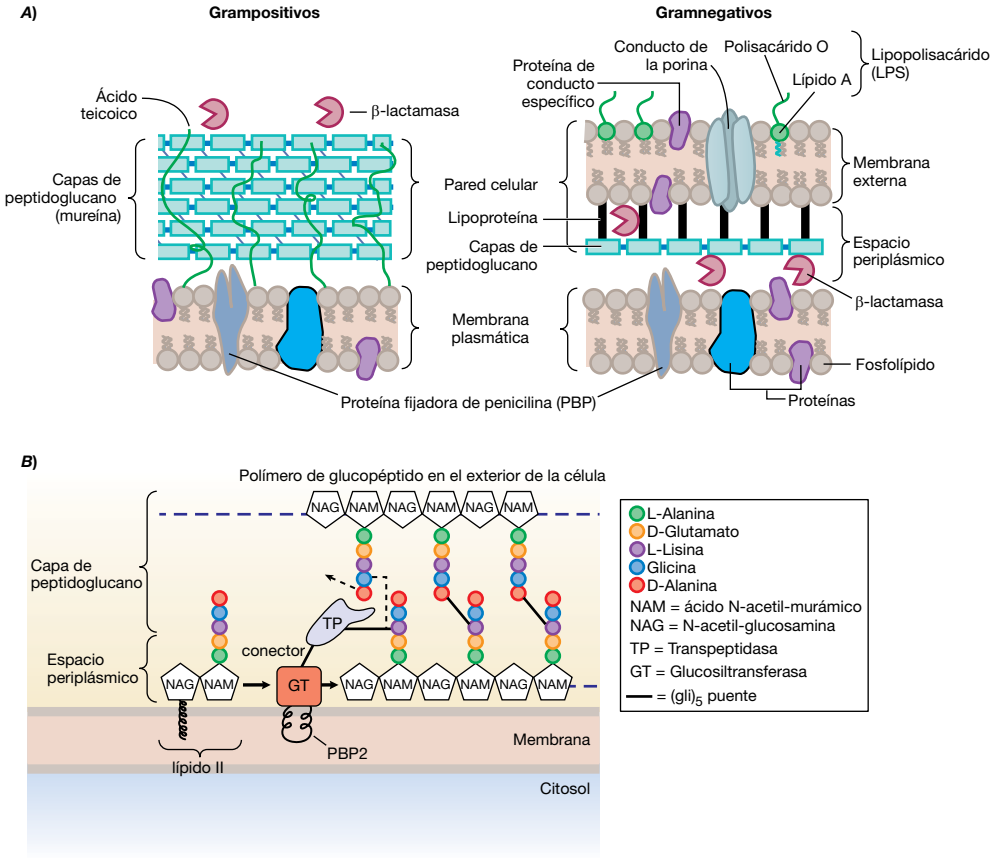


Figura 53-2 ***A)*** *Estructura y composición de las paredes celulares de bacterias grampositivas y gramnegativas.* (De la figura 4-11, p. 83 de TORTORA, GERALD, MICROBIOLOGY: INTRODUCTION, 3a. edición, © 1989. Reimpreso con autorización de Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, NJ.) ***B)*** *Proteína fijadora de penicilina 2 (proteínas de unión a penicilina 2) de S. aureus.* Proteínas de unión a penicilina 2 tiene dos actividades enzimáticas que son decisivas para la síntesis de las capas de peptidoglucano de las paredes de la célula bacteriana: una transpeptidasa (TP) que forma enlaces cruzados con cadenas laterales de aminoácido, y una glucosiltransferasa (GT) que enlaza subunidades del polímero de glucopéptido (figura 53-1). Los dominios de transpeptidasa y glucosiltransferasa están separados por una región de unión. Se considera que la glucosiltransferasa está parcialmente embebida en la membrana.

(formado por la racemización y condensación de la L-alanina). El UDP-acetilmuramil-pentapéptido y la UDP-acetilglucosamina se enlazan (con la liberación de nucleótidos de uridina) para formar un polímero largo. El enlace cruzado se concluye por la reacción de transpeptidación que ocurre fuera de la membrana celular (figura 53-2*B*). Los antibióticos β-lactámicos inhiben este último paso en la síntesis de peptidoglucano (figura 53-1), supuestamente al acetilar la transpeptidasa a través del desdoblamiento del enlace –CO–N– del anillo β-lactámico. Hay otros blancos adicionales relacionados, para las acciones de las penicilinas y las cefalosporinas; en conjunto a éstos se les denomina *proteínas de unión a penicilina.* La transpeptidasa que interviene en la síntesis de peptidoglucano es una de tales proteínas. La letalidad de la penicilina para las bacterias al parecer conlleva mecanismos tanto líticos como no líticos.

MECANISMO DE RESISTENCIA BACTERIANA A LAS PENICILINAS Y A LAS CEFALOSPORINAS. Las bacterias pueden ser resistentes a los antibióticos β-lactámicos por infinidad de mecanismos.

Una cepa sensible puede adquirir resistencia por mutaciones que disminuyen la afinidad de las proteínas de unión a penicilina por el antibiótico. Dado que los antibióticos β-lactámicos inhiben muchas de estas proteínas diferentes en una sola bacteria, la afinidad por los antibióticos β-lactámicos de varias PBP debe disminuir para que el microorganismo sea resistente. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (*MRSA*, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) son resistentes por la adquisición de una PBP adicional de alto peso molecular (a través de un transposón) con una afinidad muy baja por todos los antibióticos β-lactámicos; este mecanismo interviene en la

resistencia a la meticilina que tienen los estafilococos no productores de coagulasa. Las PBP alteradas con una menor afinidad por los antibióticos β-lactámicos se adquieren a través de la recombinación homóloga entre genes de PBP de diferentes especies bacterianas. Cuatro de las cinco PBP de alto peso molecular de los aislados de *Streptococcus pneumoniae* más resistentes a la penicilina tienen una menor afinidad por los antibióticos β-lactámicos como resultado de fenómenos de recombinación homóloga entre las especies (figura 53-3). En cambio, los aislados con una gran resistencia a las cefalosporinas de tercera generación contienen alteración de sólo dos de las cinco PBP de alto peso molecular debido a que otras PBP tienen inherentemente una baja afinidad por las cefalosporinas de tercera generación.

La resistencia a los antibióticos β-lactámicos también se debe a la incapacidad del fármaco para penetrar en su punto de acción (figura 53-4). En las bacterias grampositivas, el polímero de peptidoglucano está muy cercano a la superficie celular (figura 53-2) y las moléculas pequeñas de antibiótico β-lactámico pueden penetrar fácilmente a la capa externa de la membrana citoplásmica y la PBP. En las bacterias gramnegativas, la membrana interna está cubierta por la membrana externa, el lipopolisacárido y la cápsula (figura 53-2). La membrana externa funciona como una barrera impenetrable para algunos antibióticos. Sin embargo, algunos antibióticos hidrófilos pequeños se difunden a través de conductos acuosos en la membrana externa que se forman por las proteínas llamadas *porinas*. El número y tamaño de los poros en la membrana externa varía entre las diferentes bacterias gramnegativas, y por tanto proporciona un mayor o menor acceso de los antibióticos al lugar de acción. Las bombas de salida activa representan otro mecanismo de resistencia que elimina el antibiótico de su lugar de acción antes que pueda actuar (figura 53-4).

Las bacterias también pueden destruir a los antibióticos β-lactámicos en forma enzimática a través de la acción de β-lactamasas (figuras 53-2 y 53-5). Las β-lactamasas se agrupan en cuatro clases: A a D. Las especificaciones de sustrato de algunas de estas clases son relativamente limitadas; a menudo se describen como penicilinasas o cefalosporinasas. Otras enzimas de "actividad ampliada" son menos discriminativas y pueden hidrolizar diversos antibióticos β-lactámicos. En general las bacterias grampositivas producen y secretan una gran cantidad de β-lactamasa (figura 53-2*A*). La mayor parte de estas enzimas son penicilinasas. La información para la penicilinasa estafilocócica está cifrada en un plásmido; éste puede ser transferido por bacteriófago a otras bacterias y es inducible por sustratos. En las bacterias gramnegativas se identifican β-lactamasas en cantidades relativamente pequeñas pero están ubicadas en el espacio periplásmico entre las membranas interna y externa de la célula (figura 53-2*A*) para protección máxima del microorganismo. Las β-lactamasas de bacterias gramnegativas son codificadas en cromosomas o en plásmidos y pueden ser constitutivos o inducibles. Los plásmidos pueden ser transferidos entre las bacterias mediante conjugación. Estas enzimas pueden hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, o ambas.

OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS. Los microorganismos que se adhieren a dispositivos protésicos implantados (p. ej., catéteres, articulaciones artificiales, prótesis de válvulas cardiacas) producen películas biológicas. Las bacterias en estas biopelículas generan polisacáridos extracelulares y,

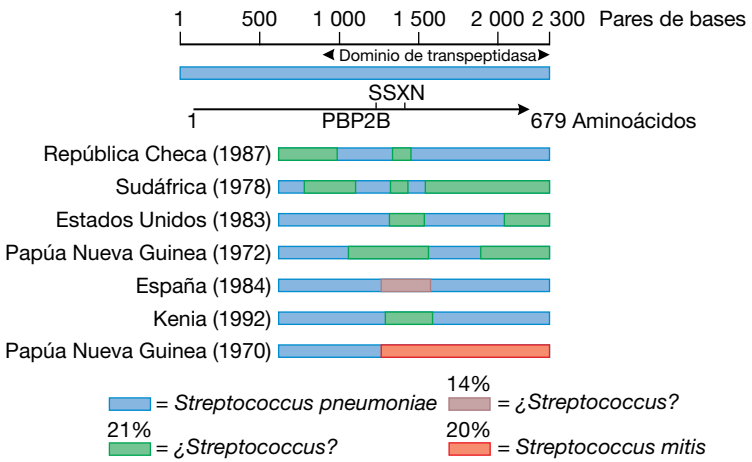


Figura 53-3 *Genes mosaico de proteína fijadora de penicilina 2B en los neumococos resistentes a la penicilina.* Se muestran las regiones divergentes en los genes PBP2B de siete neumococos resistentes de diferentes países. Estas regiones se han introducido desde por lo menos tres fuentes, una de las cuales al parecer es *Streptococcus mitis*. Se muestra el porcentaje aproximado de divergencia de secuencia de las regiones divergentes de los genes PBP2B de neumococos susceptibles. (De Spratt B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science,* 1994;264:388-393. Reimpreso con autorización de AAAS.)

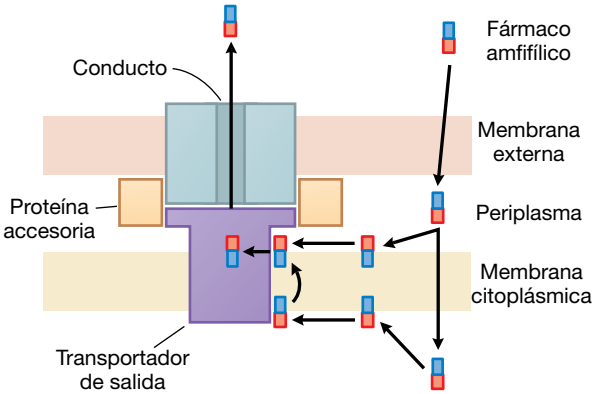


Figura 53-4 *Bombas de salida de antibiótico de bacterias gramnegativas.* Las bombas de salida de múltiples fármacos atraviesan las membranas interna y externa de bacterias gramnegativas. Las bombas constan de un mínimo de tres proteínas que son energizadas por la fuerza motriz del protón. El incremento de la expresión de estas bombas es una causa importante de resistencia a antibióticos. (Reimpreso con autorización de Oxford University Press. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis,* 1998;27[suppl I]:S32-S41. © 1998 por la Infectious Diseases Society of America. Todos los derechos reservados.)

en parte debido a una disminución de las velocidades de crecimiento, son mucho menos sensibiles a la antibioticoterapia. Los antibióticos β-lactámicos son más activos contra bacterias que se hallan en la fase de crecimiento logarítmica y tienen poco efecto en los microorganismos en la fase estacionaria. Asimismo, las bacterias que sobreviven en el interior de las células viables en el hospedero por lo general están protegidas de la acción de los antibióticos β-lactámicos.

LAS PENICILINAS

Pese al surgimiento de la resistencia microbiana, las penicilinas en la actualidad son los fármacos de elección para un gran número de enfermedades infecciosas. Las penicilinas (figura 53-5) constan de un anillo de tiazolidina (A) conectado a un anillo β-lactámico (B) al cual está adherida una cadena lateral (R). El propio núcleo de la penicilina es el principal requisito estructural para la actividad biológica. Se pueden añadir cadenas laterales que alteran la susceptibilidad de los compuestos resultantes a las enzimas inactivadoras (β-lactamasas) y que modifican la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del fármaco (cuadro 53-1).

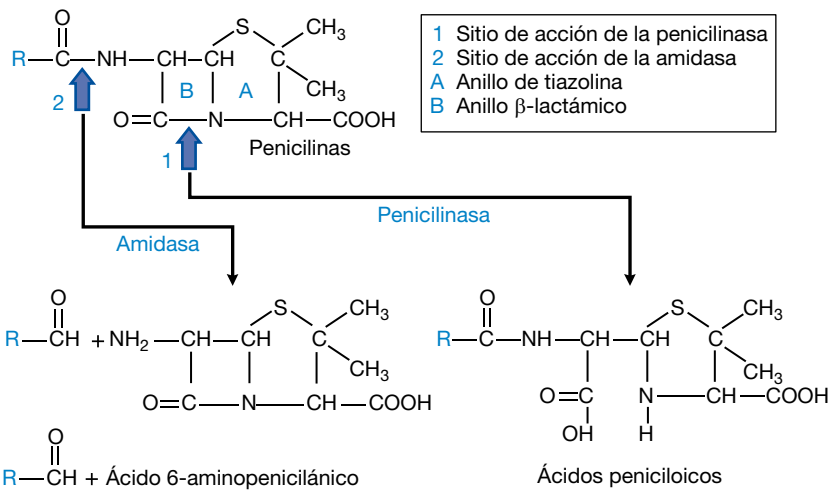


Figura 53-5 *Estructura de penicilinas y productos de su hidrólisis enzimática.*

UNITAGE DE PENICILINAS. La unidad internacional de penicilina es la actividad específica de la penicilina contenida en 0.6 μg de la sal sódica cristalina de penicilina G. Por consiguiente, 1 mg de penicilina G sódica pura equivale a 1 667 unidades; 1.0 mg de penicilina G potásica pura representa 1 595 unidades. La dosis y la potencia antibacteriana de las penicilinas semisintéticas se expresan en términos de peso.

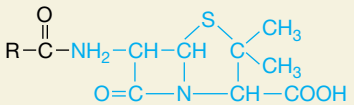
CLASIFICACIÓN DE LAS PENICILINAS Y RESUMEN DE SUS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Las penicilinas se clasifican de acuerdo con sus espectros de actividad antimicrobiana.

- La ***penicilina G*** y su congénere cercano ***penicilina V*** tienen gran actividad contra cepas sensibles de cocos grampositivos, pero son fácilmente hidrolizadas por la penicilinasa. En consecuencia, son *ineficaces contra la mayor parte de las cepas de S. aureus.*
- **Las penicilinas resistentes a la penicilinasa** (*meticilina*, descontinuada en Estados Unidos), *nafcilina*, *oxacilina*, *cloxacilina* (en la actualidad no se comercializan en Estados Unidos) y *dicloxacilina* tienen actividad antimicrobiana menos potente contra microorganismos que son sensibles a la penicilina G, pero son los *antibióticos de primera elección para el tratamiento de S. aureus y Staphylococcus epidermidis productores de penicilinasa que son no resistentes a la meticilina.*
- La ampicilina, la amoxicilina y otros constituyen un grupo **de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se amplía para incluir microorganismos gramnegativos** (p. ej., *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*). Estos fármacos **a menudo se administran con un inhibidor de β-lactamasa** como clavulanato o sulbactam para evitar la hidrólisis por las β-lactamasas de clase A.
- **Fármacos con actividad antimicrobiana ampliada** que comprenden *Pseudomonas*, *Enterobacter* y especies de *Proteus* [carbenicilina (descontinuada en Estados Unidos), su indanil éster (carbenicilina indanil) y ticarcilina (comercializado con clavulanato en Estados Unidos)]. Estos antibióticos son inferiores a la ampicilina contra cocos grampositivos y *Listeria monocitogenes* y tienen menos actividad que la piperacilina contra *Pseudomonas.*
- La ***mezlocilina***, la ***azlocilina*** (ambas descontinuadas en Estados Unidos) y la ***piperacilina*** tienen una actividad antimicrobiana excelente contra muchas cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y algunos otros microorganismos gramnegativos. La piperacilina retiene la actividad de la ampicilina contra cocos grampositivos y *L. monocitogenes.*

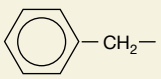
Cuadro 53-1

Estructuras químicas de algunas penicilinas.

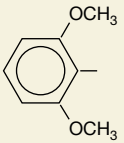


Las penicilinas son ácidos 6-aminopenicilánicos sustituidos

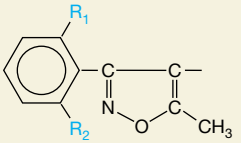
La adición de sustituyentes (grupos R) que se muestra a continuación a la estructura original produce penicilinas con alteración de la susceptibilidad a enzimas inactivadoras (β-lactamasas), actividad antibacteriana y propiedades farmacológicas.



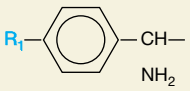
Penicilina G



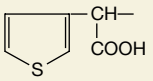
Meticilina



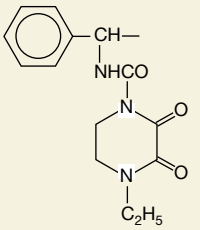
Oxacilina



Amoxicilina



Ticarcilina



Piperacilina

Propiedades comunes generales: después de la absorción de una dosis oral, las penicilinas se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo. Las concentraciones terapéuticas de la penicilina se logran rápidamente en los tejidos y en las secreciones, como líquido articular, líquido pleural, líquido pericárdico y bilis. Las penicilinas no penetran en las células fagocíticas vivas en grado importante y sólo se hallan bajas concentraciones de estos antibióticos en las secreciones prostáticas, el tejido cerebral y el líquido intraocular. Las concentraciones de las penicilinas en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) son variables pero son inferiores a 1% con respecto a las plasmáticas cuando las meninges son normales. Cuando existe inflamación, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo pueden aumentar hasta 5% del valor en el plasma. Las penicilinas son eliminadas con rapidez, sobre todo mediante filtración glomerular y secreción en los túbulos renales, de manera que sus vidas medias en el cuerpo son breves, por lo general de 30 a 90 min. En consecuencia, las concentraciones de estos fármacos en la orina son considerables.

PENICILINA G Y PENICILINA V

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. Los espectros antimicrobianos de la penicilina G (benzilpenicilina) y la penicilina V (el derivado fenoximetil) son muy similares para microorganismos grampositivos aerobios. Sin embargo, la penicilina G es cinco a 10 veces más activa que la penicilina V contra especies del género *Neisseria* y algunos anaerobios. La mayor parte de los estreptococos (pero no enterococos) son muy susceptibles. Sin embargo, estreptococos *viridans* resistentes a la penicilina y *S. pneumoniae* cada vez son más frecuentes. Los neumococos resistentes a la penicilina son muy frecuentes en poblaciones pediátricas. Muchos neumococos resistentes a la penicilina también son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. Más de 90% de las cepas de estafilococos identificadas en la actualidad son resistentes a la penicilina G (y casi la mitad son resistentes a la meticilina). La mayor parte de las cepas de *S. epidermidis* y muchas cepas de gonococos también son resistentes. Con raras excepciones, los meningococos son muy sensibles a la penicilina G.

La mayor parte de los microorganismos anaerobios, incluidas las especies del género *Clostridium*, son muy sensibles. *Bacteroides fragilis* es una excepción pues muestra resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas debido a que expresa una cefalosporinasa de amplio espectro. Algunas cepas de *Prevotella melaninogenicus* también han adquirido este rasgo. La penicilina G inhibe a *Actinomyces israelli*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella multocida* y *L. monocytogenes*. Casi todas las especies de *Leptospira* son moderadamente susceptibles al fármaco. Uno de los microorganismos más sensibles es *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, el microorganismo que produce la enfermedad de Lyme, también es susceptible. Ninguna de las penicilinas es eficaz contra amibas, plasmodios, riquetsias, hongos o virus.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Administración oral de penicilina G. Aproximadamente un tercio de una dosis de penicilina G administrada por vía oral se absorbe en el tubo digestivo. El jugo gástrico a un pH de 2 rápidamente destruye el antibiótico. La absorción es rápida y las concentraciones máximas en sangre se alcanzan en un término de 30 a 60 min. La ingestión de alimento puede interferir en la absorción intestinal de todas las penicilinas. Por consiguiente, se ha de administrar penicilina G por vía oral al menos 30 minutos antes de una comida o 2 h después. Pese a la conveniencia de la administración oral de la penicilina G, esta vía sólo se ha de utilizar en infecciones en las cuales la experiencia clínica ha demostrado su eficacia.

Administración oral de penicilina V. La ventaja de la penicilina V en comparación con la penicilina G es que es más estable en un medio ácido y por tanto se absorbe mejor en el tubo digestivo y produce concentraciones plasmáticas dos a cinco veces mayores que las que proporciona la penicilina G.

Administración parenteral de bencilpenicilina benzatínica (penicilina G). Después de la inyección intramuscular, las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan al cabo de 15 a 30 min, disminuyendo con rapidez a partir de entonces (vida media aproximadamente 30 min). Los preparados de liberación prolongada de penicilina G aumentan la duración del efecto. El compuesto preferido en la actualidad es la penicilina G benzatínica, que libera penicilina G con lentitud en la región en la cual se inyecta y produce concentraciones sanguíneas relativamente bajas pero persistentes. La duración promedio de la actividad antimicrobiana demostrable en el plasma es de cerca de 26 días. Se administra una vez al mes para la prevención de la fiebre reumática y se puede administrar en una sola inyección para tratar la faringitis estreptocócica. La persistencia de la penicilina en la sangre después de una dosis intramuscular adecuada de bencilpenicilina benzatínica reduce el costo, la necesidad de inyecciones repetidas y el traumatismo local. El efecto anestésico local de la bencilpenicilina benzatínica es equivalente al de la bencilpenicilina procaínica.

Distribución. La bencilpenicilina benzatínica o penicilina G se distribuye ampliamente en todo el organismo, pero las concentraciones en diversos líquidos y tejidos son muy diferentes. Su volumen aparente de distribución es aproximadamente 0.35 L/kg. Alrededor de 60% de la penicilina G en plasma se une de manera reversible a la albúmina. Aparecen cantidades importantes en hígado, bilis, riñón, semen, líquido articular, linfa e intestino. Probenecid disminuye notablemente la secreción tubular de las penicilinas y también produce una disminución significativa en el volumen aparente de distribución de las penicilinas.

Penetración en el líquido cefalorraquídeo. La penicilina no entra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo pero penetra con más facilidad cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones suelen ser del orden de 5% el valor en el plasma y son terapéuticamente eficaces contra los microorganismos susceptibles. La penicilina y otros ácidos orgánicos son secretados rápidamente del líquido cefalorraquídeo hacia la circulación mediante un proceso de transporte activo. Probenecid inhibe de manera competitiva este transporte y por tanto eleva la concentración de penicilina en el líquido cefalorraquídeo. En la uremia, otros ácidos orgánicos se acumulan en el líquido cefalorraquídeo y compiten con la penicilina por la secreción; el fármaco a veces alcanza concentraciones tóxicas en el cerebro y puede producir convulsiones.

Excreción. Aproximadamente 60 a 90% de la dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa es eliminada en la orina, en gran parte en la primera hora después de la inyección. La restante es metabolizada a ácido peniciloico (figura 53-5). La vida media para la eliminación de la penicilina G es alrededor de 30 min en adultos normales. Casi 10% del fármaco es eliminado mediante filtración glomerular y 90% mediante secreción tubular. El aclaramiento renal se aproxima al flujo plasmático renal total. Los valores de aclaramiento son considerablemente más bajos en recién nacidos y lactantes; en consecuencia, la penicilina persiste en la sangre por un periodo varias veces más prolongado en lactantes prematuros que en niños y adultos. La vida media del antibiótico en los niños de menos de una semana de edad es de 3 h; hacia los 14 días de edad es de 1.4 h. Después que se estableció la función renal por completo en niños pequeños, la tasa de excreción renal de la penicilina G es considerablemente más rápida que en los adultos. La anuria aumenta la vida media de la penicilina G de 0.5 h a cerca de 10 h. Cuando se altera la función renal, 7 a 10% del antibiótico puede inactivarse cada hora por el hígado. La dosis del fármaco se debe reajustar durante la diálisis y el periodo de restablecimiento progresivo de la función renal. Si también existe insuficiencia hepática, la vida media se prolongará aún más.

USOS TERAPÉUTICOS

Infecciones neumocócicas. La penicilina G sigue siendo el antibiótico de elección para tratar las infecciones causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, pero la resistencia es un problema cada vez mayor.

Neumonía neumocócica. La neumonía neumocócica se ha de tratar con una cefalosporina de tercera generación o con 20 a 24 millones de unidades de penicilina G al día mediante infusión intravenosa constante. Si el microorganismo es sensible a la penicilina, entonces se puede reducir la dosis. Para el tratamiento parenteral de cepas sensibles de neumococo, se prefiere la penicilina G. El tratamiento se ha de continuar durante siete a 10 días, incluidos tres a cinco días después que se ha normalizado la temperatura del paciente.

Meningitis neumocócica. La meningitis neumocócica se debe tratar con una combinación de vancomicina y una cefalosporina de tercera generación hasta que se documente que el neumococo infectante es sensible a la penicilina. La dexametasona administrada al mismo tiempo que los antibióticos conlleva un mejor resultado. El tratamiento recomendado es 20 a 24 millones de unidades de penicilina G al día mediante una infusión intravenosa constante o divididos en cargas administradas cada 2 a 3 h durante 14 días.

Infecciones estreptocócicas. La *faringitis estreptocócica (incluida la fiebre escarlatina)* es la enfermedad más frecuente producida por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A). Aún no se observan cepas resistentes a la penicilina. El tratamiento oral preferido es con penicilina V, 500 mg cada 6 h durante 10 días. El tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce el riesgo de fiebre reumática aguda subsiguiente; sin embargo, datos actuales parecen indicar que no disminuye en grado importante la frecuencia de glomerunefritis consecutiva a infecciones estreptocócicas tras el tratamiento con penicilina.

Choque tóxico estreptococócico y fascitis necrosante. Hay infecciones potencialmente letales que se acompañan de la producción de toxina y se tratan óptimamente con penicilina más clindamicina (para disminuir la síntesis de toxina).

Neumonía, artritis, meningitis y endocarditis por estreptococos. Estos trastornos infrecuentes se han de tratar con penicilina G cuando se deban a *S. pyogenes*; se administran dosis diarias de 12 a 20 millones de unidades por vía intravenosa por dos a cuatro semanas (cuatro semanas para la endocarditis).

Infecciones causadas por otros estreptococos. El grupo de estreptococos *viridans* es la causa más frecuente de endocarditis infecciosa. Éstos son microorganismos α-hemolíticos no agrupables que cada vez son más resistentes a la penicilina G. Es importante determinar las sensibilidades microbianas cuantitativas a la penicilina G en pacientes con endocarditis. Los pacientes con endocarditis por estreptococos del grupo viridans sensibles a la penicilina se pueden tratar satisfactoriamente con dosis diarias de 12 a 20 millones de unidades de penicilina G durante dos semanas en combinación con gentamicina en dosis de 1 mg/kg cada 8 h. El tratamiento recomendado para la endocarditis enterocócica sensible a la penicilina y a aminoglucósido es 20 millones de unidades de penicilina G o 12 g de ampicilina al día administrados por vía intravenosa en combinación con una dosis baja de gentamicina. El tratamiento se debiera continuar durante seis semanas.

Infecciones por anaerobios. Muchas infecciones anaeróbicas son causadas por mezclas de microorganismos. Casi todos son sensibles a la penicilina G. Una excepción es el grupo de *B. fragilis*, en el cual hasta 75% de las cepas

pueden ser resistentes. Las enfermedades pulmonares y periodontales por lo general responden bien a la penicilina G; la clindamicina puede ser más eficaz que la penicilina para el tratamiento del absceso pulmonar. Las infecciones leves a moderadas en estas zonas se pueden tratar con medicación oral (sea penicilina G o penicilina V en dosis de 400 000 unidades [250 mg] cuatro veces al día). Las infecciones más graves se han de tratar con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa. Los abscesos cerebrales también a menudo contienen varias especies de anaerobios y casi todos los expertos recomiendan dosis altas de penicilina G (20 millones de unidades al día) más metronidazol o cloranfenicol.

Infecciones estafilocócicas. La mayor parte de las infecciones estafilocócicas son causadas por microorganismos que producen penicilinasa. Los estafilococos resistentes a meticilina que producen infecciones intrahospitalarias son resistentes a la penicilina G, todas las penicilinas resistentes a la penicilinasa y las cefalosporinas. A veces aparecen cepas que son sensibles a diversas cefalosporinas *in vitro* pero surgen poblaciones resistentes durante el tratamiento y son motivo de ineficacia de éste. La vancomicina, el linezolid, la quinupristina-dalfopristina y la daptomicina son activas para las infecciones causadas por estas bacterias aunque se ha observado una menor susceptibilidad a la vancomicina. El MRSA extrahospitalario en muchos casos retiene la susceptibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina y clindamicina.

Infecciones meningocócicas. La penicilina G sigue siendo el antibiótico de elección para las infecciones meningocócicas. Se ha de tratar a los pacientes con dosis altas de penicilina por vía intravenosa (véase antes). La presentación de cepas resistentes a la penicilina se tomará en cuenta en quienes responden con lentitud al tratamiento. La penicilina G no elimina el estado de portador meningocócico y su administración por consiguiente es ineficaz como una medida profiláctica.

Infecciones gonocócicas. Los gonococos gradualmente se han vuelto más resistentes a la penicilina G y las penicilinas ya no son el tratamiento de elección. Para la uretritis gonocócica no complicada, sólo una inyección intramuscular de 250 mg de ceftriaxona es el tratamiento recomendado. La artritis gonocócica, las infecciones gonocócicas diseminadas con lesiones cutáneas y la gonococcemia se deben tratar con ceftriaxona en dosis de 1 g al día administrada por vía intramuscular o intravenosa durante siete a 10 días. La oftalmía neonatorum también se ha de tratar con ceftriaxona durante siete a 10 días (25 a 50 mg/kg/día por vía intramuscular o intravenosa).

Sífilis. El tratamiento de la sífilis con penicilina G es muy eficaz. La sífilis primaria, secundaria y latente de menos de un año de duración puede tratarse con penicilina G procaína (2.4 millones de unidades al día por vía intramuscular) más probenecid (1 g/día por vía oral) durante 10 días o con una a tres dosis intramusculares semanales de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica (tres dosis en pacientes con infección por VIH). Las personas con neurosífilis o sífilis cardiovascular, por lo general reciben tratamiento intensivo con 20 millones de unidades de penicilina G al día durante 10 días. No se dispone de alternativas comprobadas para tratar la sífilis en mujeres embarazadas, de manera que los individuos alérgicos a la penicilina se deben desensibilizar de forma aguda para evitar la anafilaxis. Los lactantes con sífilis congénita descubierta al nacer o durante el periodo posnatal se han de tratar durante un mínimo de 10 días con 50 000 unidades/kg al día de penicilina G acuosa fraccionados en dos dosis o 50 000 unidades/kg de penicilina G procaína en una sola dosis diaria.

La mayoría de los pacientes con sífilis secundaria presentan la reacción de Jarisch-Herxheimer, que consiste en escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias y artralgias las cuales se presentan varias horas después de la primera dosis de penicilina. Se considera que esta reacción se debe a la liberación de antígenos espiroquetarios con reacciones de hospederos subsiguientes a los productos. El ácido acetilsalicílico produce alivio sintomático, y no se debe suspender el tratamiento con penicilina.

Actinomicosis. La penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de todas las formas de actinomicosis (10 a 20 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa al día durante seis semanas). El drenaje quirúrgico o la escisión de la lesión puede ser necesario antes de lograr una curación.

Difteria. La penicilina y otros antibióticos no alteran la frecuencia de complicaciones o el resultado de la difteria; la antitoxina específica es el único tratamiento eficaz. Sin embargo, la penicilina G elimina el estado de portador. La administración parenteral de 2 a 3 millones de unidades al día en dosis fraccionadas durante 10 a 12 días elimina los bacilos de la difteria de la faringe y otras zonas prácticamente en 100% de los pacientes. Una sola inyección diaria de penicilina G procaína durante el mínimo periodo produce resultados equivalentes.

Ántrax. Se han obtenido cepas de *Bacillus anthracis* resistentes a la penicilina en infecciones humanas. Cuando se utiliza penicilina G, la dosis debe ser 12 a 20 millones de unidades al día.

Infecciones por clostridios. La penicilina G es el fármaco de elección para la gangrena gaseosa (12 a 20 millones de unidades al día administrados por vía parenteral). El desbridamiento adecuado de las zonas infectadas es esencial. Los antibióticos probablemente no tienen ningún efecto sobre el resultado del tétanos. Puede ser necesario el desbridamiento y la administración de inmunoglobulina tetánica humana.

Infecciones por fusoespiroquetas. La gingivoestomatitis, producida por la acción sinérgica de *Leptotrichia buccalis* y espiroquetas presentes en la boca, fácilmente se trata con penicilina. Para la "boca de trinchera" simple, por lo general es suficiente con 500 mg de penicilina V administrados cada 6 h durante varios días.

Fiebre por mordedura de rata. Los microorganismos que producen esta infección, *Spirillum minor* en el lejano oriente y *Streptobacillus moniliformis* en Estados Unidos y en Europa, son sensibles a la penicilina G, el fármaco de elección. Dado que casi todos los casos debidos a *Streptobacillus* se complican con bacteremia y, en muchos ocasiones, con infecciones metastásicas, sobre todo de la sinovia y el endocardio, una dosis diaria de 12 a 15 millones de unidades administrada por vía parenteral durante tres a cuatro semanas es recomendable.

Infecciones por Listeria. La ampicilina (con gentamicina en pacientes inmunodeprimidos con meningitis) y la penicilina G son los fármacos de elección en el tratamiento de las infecciones debidas a *L. monocytogenes*. La dosis recomendada de penicilina es 15 a 20 millones de unidades por vía parenteral al día durante un mínimo de dos semanas. Para la endocarditis, la dosis es la misma, pero la duración del tratamiento debe ser al menos por cuatro semanas.

Enfermedad de Lyme. Aunque una tetraciclina es el fármaco habitual de elección para la enfermedad en etapa temprana, la amoxicilina es eficaz; la dosis es de 500 mg tres veces al día durante 21 días. La enfermedad grave se trata con una cefalosporina de tercera generación o hasta 20 millones de unidades de penicilina G intravenosa diariamente durante 10 a 14 días.

Erisipeloide. El microorganismo causante de esta enfermedad, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, es sensible a la penicilina. La infección responde bien a una sola inyección de 1.2 millones de unidades de bencilpenicilina benzatínica. Cuando hay endocarditis, es necesaria la penicilina G en dosis de 12 a 20 millones de unidades al día, durante cuatro a seis semanas.

Pasteurella multocida. *Pasteurella multocida* es la causa de infecciones de heridas después de una mordedura por gato o perro. Es susceptible a la bencilpenicilina benzatínica y a la ampicilina y resistente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa y a las cefalosporinas de primera generación. Cuando la infección produce meningitis, es preferible una cefalosporina de tercera generación.

Aplicaciones profilácticas de las penicilinas. Dado que se ha investigado la profilaxis en condiciones controladas, ha resultado claro que la penicilina es muy eficaz en algunas situaciones, inútil y potencialmente peligrosa en otras, y de utilidad dudosa en otras más (capítulo 48).

Infecciones estreptocócicas. La administración de penicilina a individuos expuestos a *S. pyogenes* protege contra la infección. La ingestión oral de 200 000 unidades de penicilina G o penicilina V dos veces al día o una sola inyección de 1.2 millones de unidades de bencilpenicilina benzatínica es eficaz. Las indicaciones para este tipo de profilaxis comprenden brotes de infección estreptocócica en poblaciones cerradas (p. ej., internados o bases militares).

Recidivas de fiebre reumática. La administración oral de 200 000 unidades de penicilina G o penicilina V cada 12 h disminuye la frecuencia de recidivas de fiebre reumática en individuos susceptibles. La inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de bencilpenicilina benzatínica una vez al mes también logra resultados excelentes. La profilaxis debe continuarse durante todo el año. Hay quienes recomiendan continuar la profilaxis de por vida debido a que se han observado casos de fiebre reumática aguda en el quinto y sexto decenios, pero no se ha documentado la necesidad de profilaxis prolongada.

Sífilis. La profilaxis para un contacto con sífilis consiste en un esquema de tratamiento como el que se describió para la sífilis primaria. Se debe efectuar una prueba serológica para la sífilis cada mes durante un mínimo de cuatro meses a partir de entonces.

Procedimientos quirúrgicos en pacientes con cardiopatía valvular. Alrededor de 25% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda se presentan después de extracciones dentales. Dado que la invasión bacteriana transitoria del torrente circulatorio se presenta esporádicamente después de procedimientos quirúrgicos (p. ej., amigdalectomía y procedimientos genitourinarios y del tubo digestivo) y durante el parto, éstos, también, son indicaciones para la profilaxis en pacientes con cardiopatía valvular. Aún no se ha determinado si la frecuencia de endocarditis bacteriana realmente se altera con este tipo de quimioprofilaxis.

PENICILINAS RESISTENTES A LA PENICILINASA

Estas penicilinas son resistentes a la hidrólisis por la penicilinasa estafilocócica. Su utilización adecuada se ha de restringir al tratamiento de infecciones que según se sabe o se sospecha son causadas por estafilococos que producen la enzima, incluida la gran mayoría de cepas clínicas. Estos fármacos son mucho menos activos que la penicilina G contra otros microorganismos sensibles a la penicilina.

El papel de las penicilinas resistentes a la penicilinasa en casi todas las infecciones estafilocócicas está cambiando conforme se incrementa la frecuencia de cepas de ***microorganismos resistentes a la meticilina***. Este término denota

resistencia de estas bacterias a todas las penicilinas resistentes a la penicilinasa y las cefalosporinas. La vancomicina se considera el fármaco de elección en estas infecciones. Ésta es también el fármaco de elección para la infección grave causada por *S. epidermidis* resistente a la meticilina; la rifampicina se administra al mismo tiempo cuando hay de por medio un cuerpo extraño.

LAS ISOXAZOLIL PENICILINAS: OXACILINA, CLOXACILINA Y DICLOXACILINA. Estos congéneres semisintéticos son relativamente estables en un medio ácido y se absorben adecuadamente luego de la administración oral. Todos son muy resistentes al desdoblamiento por la penicilinasa. Estos fármacos no son sustitutivos de la penicilina G en el tratamiento de las enfermedades susceptibles a la misma y no tienen actividad contra enterococos o *Listeria.* La administración oral no es un sustitutivo de la vía parenteral en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas graves.

Propiedades farmacológicas. Las isoxazolil penicilinas son potentes inhibidores del desarrollo de casi todos los estafilococos que producen penicilinasa. La dicloxacilina es la más activa y muchas cepas de *S. aureus* son inhibidas por concentraciones de 0.05 a 0.8 μg/ml. Estos altibióticos, en general, son menos eficaces contra los microorganismos susceptibles a la penicilina G y no son útiles contra las bacterias gramnegativas. Se absorben con rapidez pero en forma incompleta (30 a 80%) del tubo digestivo. Estos fármacos se absorben con más eficiencia cuando se administran 1 h antes o 2 h después de las comidas. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan en un lapso de 1 h. Todos estos congéneres se unen a la albúmina plasmática en alto grado (aproximadamente 90 a 95%); ninguno es eliminado de la circulación en un grado importante mediante hemodiálisis. Las isoxazolil penicilinas son excretadas por el riñón; también hay una degradación hepática importante y eliminación en la bilis. La vida media de todas fluctúa entre 30 y 60 min. Los intervalos entre las dosis no tienen que modificarse en los pacientes con insuficiencia renal.

NAFCILICINA. Esta penicilina semisintética es muy resistente a la penicilinasa y ha resultado eficaz contra las infecciones causadas por cepas de *S. aureus* productoras de penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. La nafcilina es un poco más activa que la oxacilina contra *S. aureus* resistente a la penicilina G (casi todas las cepas son inhibidas por 0.06 a 2 μg/ml). Aunque es la más activa de las penicilinas resistentes a la penicilinasa contra otros microorganismos, no tiene la misma potencia que la penicilina G. La concentración plasmática máxima es de alrededor de 8 μg/ml 60 min después de una dosis intramuscular de 1 g. La nafcilina es une en aproximadamente 90% a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones máximas de nafcilina en la bilis son muy superiores a las que se hallan en el plasma. Las concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo al parecer son adecuadas para el tratamiento de la meningitis estafilocócica.

LAS AMINOPENICILINAS: AMPICILINA, AMOXICILINA Y CONGÉNERES

Estos antibióticos tienen una actividad antibacteriana similar y un espectro que es más amplio que los antibióticos ya mencionados. Todos son destruidos por la β-lactamasa (de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La ampicilina y las aminopenicilinas afines son bactericidas para las bacterias grampositivas y gramnegativas. Los meningococos y *L. monocytogenes* son sensibles a esta clase de fármacos. Muchas cepas neumocócicas tienen grados variables de resistencia a la ampicilina. Las cepas resistentes a la penicilina deben considerarse resistentes a ampicilina y amoxicilina. *H. influenzae* y el grupo de estreptococos *viridans* muestran grados variables de resistencia. Los enterococos son más o menos el doble de sensibles a la ampicilina que a la penicilina G. De 30 a 50% de las cepas de *E. coli*, un número importante de *P. mirabilis* y prácticamente todas las especies del género *Enterobacter* en la actualidad son insensibles. Se identifican cepas resistentes de *Salmonella* con frecuencia creciente. Casi todas las cepas de *Shigella*, *Pseudomonas*, *Clebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus* productor de indol también son resistentes a este grupo de penicilinas; estos antibióticos tienen menos actividad contra *B. fragilis* que la penicilina G. La administración concomitante de un inhibidor de β-lactamasa como clavulanato o *sulbactam* amplía notablemente su espectro de actividad.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Ampicilina. La ampicilina es estable en ácido y se absorbe bien después de la administración oral. Una dosis oral de 0.5 g produce concentraciones máximas de plasma de aproximadamente 3 μg/ml a las 2 h. La ingesta de alimentos antes de la ingestión de ampicilina disminuye la absorción. La inyección intramuscular de ampicilina sódica en dosis de 0.5 g a 1 g produce concentraciones plasmáticas máximas de 7 a 10 μg/ml, respectivamente, en 1 h. Las concentraciones plasmáticas disminuyen con una vida media de alrededor de 80 min. La alteración renal grave prolonga notablemente la vida media. La diálisis peritoneal es ineficaz para retirar el fármaco de la sangre, pero la hemodiálisis retira cerca de 40% de las reservas corporales en alrededor de 7 h. Es necesario el ajuste de la dosis de ampicilina en caso de disfunción renal. La ampicilina aparece en la bilis, experimenta circulación enterohepática y es excretada en las heces.

Amoxicilina. Este fármaco, una penicilina semisintética susceptible a la penicilinasa (cuadro 53-1), es un congénere químico y farmacológico cercano de la ampicilina. La amoxicilina es estable en ácido y está concebida para uso oral y se absorbe con más rapidez y por completo en el tubo digestivo que la ampicilina. El espectro antimicrobiano de la

amoxicilina es básicamente idéntico a la de la ampicilina, excepto que la amoxicilina es menos eficaz que la ampicilina para la shigelosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de amoxicilina son 2 a 2.5 veces mayores para la amoxicilina que para la ampicilina después de la administración oral de la misma dosis. El alimento no interfiere en su absorción. Tal vez debido a la absorción más completa de este congénere, la frecuencia de diarrea con la amoxicilina es menor que la consecutiva a la administración de ampicilina. La frecuencia de otros efectos secundarios al parecer es similar. Aunque la vida media de la amoxicilina es similar a la de la ampicilina, las concentraciones eficaces de la amoxicilina administrada por vía oral son detectables en el plasma durante un periodo del doble que con la ampicilina debido a la absorción más completa. Alrededor de 20% de la amoxicilina se une a proteína en plasma, un valor similar al de la ampicilina. Gran parte de una dosis del antibiótico se excreta en forma activa en la orina. El probenecid retrasa la excreción del fármaco.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Infecciones de las vías respiratorias altas. La amoxicilina y la ampicilina tienen actividad contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Los fármacos constituyen un tratamiento eficaz para la sinusitis, la otitis media, las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la epiglotitis causada por cepas sensibles de estos microorganismos. La amoxicilina es la más activa de todos los antibióticos betalactámicos orales contra *S. pneumoniae* sensible a la penicilina y resistente a la penicilina. Con base en la prevalencia creciente de la resistencia de neumococos a la penicilina, se recomienda incrementar la dosis de amoxicilina oral (de 40 a 45 hasta 80 a 90 mg/kg/día) para el tratamiento empírico de la otitis media aguda en los niños. *H. influenzae* es resistente a la ampicilina y representa un problema en muchas regiones. El añadir un inhibidor de β-lactamasa (amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam) amplía el espectro para *H. influenzae* productor de β-lactamasa y *Enterobacteriaceae*. La faringitis bacteriana se debe tratar con penicilina G o penicilina V debido a que *S. pyogenes* es el microorganismo patógeno importante.

Infecciones de las vías urinarias. Casi todas las infecciones no complicadas de las vías urinarias se deben a *Enterobacteriaceae*, y *E. coli* es la especie más frecuente; la ampicilina suele ser un antibiótico eficaz, aunque la resistencia es cada vez más frecuente. Las infecciones de las vías urinarias por enterococos se tratan eficazmente con ampicilina sola.

Meningitis. La meningitis bacteriana aguda en los niños a menudo se debe a *S. pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. Dado que 20 a 30% de las cepas de *S. pneumoniae* en la actualidad podrían ser resistentes a la ampicilina, no se utiliza sola para el tratamiento de la meningitis. La ampicilina tiene excelente actividad contra *L. monocytogenes*, una causa de meningitis en personas con inmunodeficiencia. La combinación de ampicilina y vancomicina más una cefalosporina de tercera generación es un esquema aceptable para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana sospechada.

Infecciones por Salmonella. La enfermedad que se acompaña de bacteremia, la enfermedad con focos metastásicos y el síndrome de fiebre intestinal (que incluye a la fiebre tifoidea) responden favorablemente a los antibióticos. Una fluoroquinolona o la ceftriazona son considerados por algunos autores como el fármaco de elección, pero también es eficaz la administración de trimetoprima-sulfametoxazol o dosis altas de ampicilina (12 g/día en adultos). El estado de portador tifoideo se ha eliminado satisfactoriamente en pacientes con colecistitis mediante ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino.

PENICILINAS ANTI-SEUDOMÓNICAS: LAS CARBOXIPENICILINAS Y LAS UREIDOPENICILINAS

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. Las carboxipenicilinas, la carbenicilina (descontinuada en Estados Unidos) y la ticarcilina (comercializada en combinación con clavulanato en Estados Unidos) y sus congéneres cercanos tienen actividad contra algunas cepas de *P. aeruginosa* y algunas especies de *Proteus* que producen indol y que son resistentes a la ampicilina y sus congéneres. Son ineficaces contra casi todas las cepas de *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* y *L. monocytogenes*. *B. fragilis* es susceptible a concentraciones altas de estos fármacos, pero la penicilina G en realidad es más activa. Las ureidopenicilinas, la mezlocilina (descontinuada en Estados Unidos) y la piperacilina, tienen actividades superiores contra *P. aeruginosa* en comparación con la carbenicilina y ticarcilina. La mezlocilina y piperacilina son útiles para tratar las infecciones por *Klebsiella*. Las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas son sensibles a la destrucción por las β-lactamasas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Carbenicilina. La carbenicilina fue la primera penicilina con actividad contra *P. aeruginosa* y algunas cepas del género *Proteus* que son resistentes a la ampicilina. Los preparados de carbenicilina pueden causar efectos secundarios además de los que ocurren tras el empleo de otras penicilinas. La insuficiencia cardiaca congestiva puede deberse a la administración de una cantidad excesiva de sodio. La hipopotasemia puede ocurrir a consecuencia de la excreción obligatoria del catión con la gran cantidad de anión no absorbible (carbenicilina) presentada a la porción distal del túbulo renal. El fármaco interfiere en la función de las plaquetas y puede ocurrir hemorragia debido a la aglutinación anormal de las mismas.

Carbenicilina indanil sódica. Este éster indanil de carbenicilina es estable en ácido y es adecuado para la administración oral. Después de la absorción, el éster es convertido rápidamente a carbenicilina mediante hidrólisis del enlace de éster. Por consiguiente, el espectro antimicrobiano es el de la carbenicilina. La fracción activa es excretada rápidamente en la orina, donde logra concentraciones eficaces. Por consiguiente, la única utilización de este fármaco es para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias causadas por especies del género *Proteus* diferentes a *P. mirabilis* y por *P. aeruginosa.*

Piperacilina. La piperacilina amplía el espectro de la ampicilina e incluye a casi todas las cepas de *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (no productora de β-lactamasa), muchas especies del género *Bacteroides* y *E. faecalis.* En combinación con un inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam) tiene el espectro antibacteriano más amplio de las penicilinas. Las propiedades farmacocinéticas son similares a las de otras ureidopenicilinas. Se logran altas concentraciones biliares.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS. La piperacilina y los compuestos afines son fármacos importantes para el tratamiento de pacientes con infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas, entre ellas, infecciones a menudo intrahospitalarias. Por consiguiente, estas penicilinas se utilizan sobre todo en el tratamiento de bacteremias, neumonías, infecciones consecutivas a quemaduras e infecciones de las vías urinarias debidas a microorganismos resistentes a la penicilina G y la ampicilina; las bacterias especialmente causantes son *P. aeruginosa*, cepas de *Proteus* productoras de indol y especies de *Enterobacter*. Dado que las infecciones por *Pseudomonas* son frecuentes en pacientes neutropénicos, el tratamiento de las infecciones bacterianas graves en estos individuos comprendería un antibiótico β-lactámico como piperacilina con actividad satisfactoria contra estos microorganismos.

FÁRMACOS AFINES

Ticarcilina. Esta penicilina semisintética es muy similar a la carbenicilina, pero es dos a cuatro veces más activa contra *P. aeruginosa.* La ticarcilina es inferior a la piperacilina para el tratamiento de las infecciones graves causadas por *Pseudomonas.* La ticarcilina sólo se comercializa en combinación con clavulanato en Estados Unidos.

Mezlocilina. Esta ureidopenicilina tiene más actividad contra *Klebsiella* que la carbenicilina; su actividad *in vitro* contra *Pseudomonas* es similar a la de la ticarcilina. Es más activa que la ticarcilina contra *E. faecalis.* La mezlocilina sódica se ha discontinuado en Estados Unidos.

REACCIONES SECUNDARIAS A LAS PENICILINAS

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. Las reacciones de hipersensibilidad son con mucho los efectos secundarios más frecuentes que se observan con las penicilinas y estos antibióticos probablemente son la causa más frecuente de alergia a fármacos.

Las reacciones alérgicas (frecuencia global de 0.7 a 10%) pueden complicar a los ciclos de tratamiento. Las manifestaciones de alergia a las penicilinas comprenden exantema maculopapuloso, exantema urticarial, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad por el suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxis. La hipersensibilidad a las penicilinas por lo general se extienden a los otros β-lactámicos (p. ej., cefalosporinas, algunos carbapenems). Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse con cualquier forma de administración de penicilina, la alergia a una penicilina expone al paciente a un mayor riesgo de reacción si se le administra otra pero no necesariamente implica la repetición en exposiciones subsiguientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer aun cuando no haya una exposición conocida previa al fármaco. Ésta puede deberse a la exposición previa no reconocida a la penicilina en el medio ambiente (p. ej., en alimentos de origen animal o del hongo productor de la penicilina). Aunque la eliminación del antibiótico por lo general origina un aclaramiento rápido de las manifestaciones alérgicas, éstas pueden persistir durante una a dos semanas o más después que se ha suspendido el tratamiento. En algunos casos la reacción es leve y desaparece incluso cuando se continúa la penicilina, en otros, es necesario el cese inmediato del tratamiento con penicilina. En algunos casos, es necesario impedir la utilización futura de penicilina debido al riesgo de muerte y se debe advertir esto al paciente.

Las penicilinas y sus productos de degradación hacen las veces de haptenos después de la acción covalente con proteínas. El producto de degradación más abundante es la fracción peniciloil (fracción determinante principal [MDM]), que se forma cuando el anillo β-lactámico está abierto (figura 53-5). Un gran porcentaje de las reacciones mediadas por inmunoglobulina (Ig)E son a la MDM, pero por lo menos 25% de las reacciones son a otros productos de degradación. Los términos *determinantes mayores* y *menores* designan la frecuencia con la cual parecen formarse anticuerpos a estos haptenos. No describen la gravedad de la reacción que puede sobrevenir. De hecho, las reacciones anafilácticas a la penicilina por lo general son mediadas por anticuerpos IgE contra los determinantes menores. Los anticuerpos anti-penicilina son detectables prácticamente en todos los pacientes que han recibido el fármaco y en muchos que nunca han estado conscientemente expuestos al mismo. Las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por sensibilización de la piel o anticuerpos IgE, por lo general de especificidades hacia determinantes menores. Las reacciones urticariales aceleradas y tardías suelen ser mediadas por anticuerpos, sensibilizantes de la piel, específicos hacia determinantes mayores. Algunas reacciones se pueden deber a complejos tóxicos de antígeno-anticuerpo de la clase IgM específicos hacia determinante mayor. Los exantemas cutáneos de todos los tipos pueden deberse a alergia a la penicilina. La frecuencia de exantemas de la piel al parecer es máxima después de la utilización de

ampicilina, en una cifra de 9%, aproximadamente; los exantemas se presentan tras la administración de ampicilina en casi todos los pacientes con mononucleosis infecciosa.

Las reacciones de hipersensibilidad más graves que producen las penicilinas son angioedema y anafilaxis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas que provocan diversos preparados de penicilina constituyen el peligro inmediato más importante en relación con su utilización. Las reacciones anafilactoides pueden presentarse a cualquier edad. Se considera que la frecuencia es de 0.004 a 0.04%. Alrededor de 0.001% de los pacientes tratados con estos antibióticos mueren por anafilaxis. La anafilaxis muy a menudo ha ocurrido tras la inyección de la penicilina, aunque también se ha observado después de la administración oral o intradérmica. La reacción más espectacular es la hipotensión súbita y grave y la muerte rápida. En otros casos, los episodios anafilácticos se han caracterizado con broncoconstricción con asma intensa, dolor abdominal, náuseas y vómitos; debilidad extrema, o diarrea y erupciones cutáneas purpúricas. La enfermedad por el suero de intensidad y gravedad variables, mediada por anticuerpos IgG es infrecuente; cuando ocurre, aparece después que se ha continuado el tratamiento con penicilina durante una semana o más; puede retrasarse hasta una o dos semanas después que se suspendió el fármaco y puede persistir durante una semana o más. La vasculitis puede estar relacionada con la hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs a menudo se vuelve positiva durante el tratamiento prolongado, pero es infrecuente la anemia hemolítica. Se ha observado neutropenia reversible y ocurre en hasta 30% de los pacientes tratados con 8 a 12 g de nafcilina durante más de 21 días. La médula ósea muestra un detenimiento de la maduración. La eosinofilia es una manifestación esporádica de otras reacciones alérgicas a la penicilina. Las penicilinas raras veces producen nefritis intersticial; la meticilina se ha implicado con más frecuencia. La fiebre puede ser el único indicio de una reacción de hipersensibilidad a las penicilinas. La reacción febril suele desaparecer al cabo de 24 a 36 h después de suspender la administración del fármaco pero puede persistir durante días.

Tratamiento del paciente potencialmente alérgico a la penicilina. La valoración de los antecedentes del paciente es la forma más práctica de evitar la utilización de penicilina en pacientes que tienen el máximo riesgo de una reacción secundaria. En ocasiones, se recomienda la *desensibilización* para los pacientes alérgicos a la penicilina quienes deben recibir el fármaco. Este procedimiento consiste en la administración de dosis gradualmente crecientes de penicilina con la esperanza de evitar una reacción grave y se ha de efectuar sólo en una unidad de cuidados intensivos. Cuando se alcanzan las dosis completas, no se debe suspender la penicilina y luego reiniciar porque pueden recidivar las reacciones inmediatas. La eficacia de este procedimiento no está demostrada. Los pacientes con infecciones potencialmente letales (p. ej., endocarditis o meningitis) pueden continuarse con penicilina pese a presentar un exantema maculopapuloso, aunque se deben utilizar antibióticos alternativos cuando sea posible. El exantema a menudo se resuelve a medida que se continúa el tratamiento, lo cual tal vez se debe a la aparición de anticuerpos bloqueadores de la clase IgG. Raras veces sobreviene dermatitis exfoliativa con o sin vasculitis en estos pacientes cuando se continúa el tratamiento con penicilina.

OTRAS REACCIONES SECUNDARIAS. Las penicilinas tienen una toxicidad directa mínima. Los efectos tóxicos manifiestos consisten en depresión de la médula ósea, granulocitopenia y hepatitis; este último efecto es infrecuente pero se observa más a menudo después de la administración oxacilina y nafcilina. La administración de penicilina G, carbenicilina, piperacilina o ticarcilina se ha relacionado con alteración de la hemostasia a consecuencia de la aglutinación defectuosa de las plaquetas. Las respuestas irritativas más frecuentes a la penicilina son dolor y reacciones inflamatorias estériles en las zonas de inyección intramuscular. En algunos individuos que reciben penicilina por vía intravenosa, se presenta flebitis o tromboflebitis. Las respuestas secundarias a los preparados de penicilina oral pueden consistir en náuseas, vómitos y diarrea leve a grave.

Cuando se inyecta la penicilina en forma accidental en el nervio ciático, ocurre dolor intenso y sobreviene disfunción en la zona de distribución de este nervio y persiste durante semanas. La inyección intratecal de penicilina G puede producir aracnoiditis o encefalopatía grave y mortal. Debido a esto se ha de evitar la administración intratecal o intraventricular de penicilinas. Cuando la concentración de penicilina G en el líquido cefalorraquídeo supera 10 μg/ml, es frecuente la disfunción significativa del sistema nervioso central. La administración intravenosa rápida de 20 millones de unidades de penicilina G potásica, que contiene 34 miliequivalentes de potasio, puede originar hiperpotasemia grave o incluso mortal en personas con disfunción renal. La inyección de penicilina G procaínica puede ocasionar una reacción inmediata que se caracteriza por mareos, acúfenos, cefaleas, alucinaciones y a veces convulsiones. Esto se debe a la liberación rápida de concentraciones tóxicas de procaína.

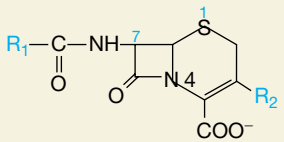
REACCIONES NO RELACIONADAS CON LA HIPERSENSIBILIDAD O TOXICIDAD. La penicilina modifica la composición de la microflora en el tubo digestivo al eliminar microorganismos sensibles. La microflora normal suele restablecerse poco después de suspendido el tratamiento; sin embargo, en algunos pacientes sobreviene una superinfección. La colitis seudomembranosa, relacionada con la proliferación y la producción de toxina por *Clostridium difficile*, ha ocurrido tras la administración oral y, con menos frecuencia, parenteral de las penicilinas.

LAS CEFALOSPORINAS

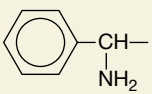
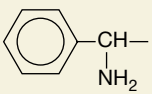
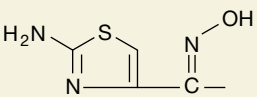
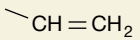
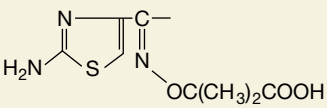
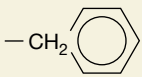
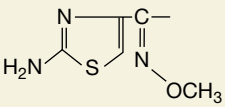
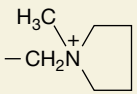
Los antibióticos cefalosporínicos son producidos a partir del ácido 7-aminocefalosporánico mediante la adición de diferentes cadenas laterales (cuadro 53-2).

Cuadro 53-2

Fórmulas estructurales y datos de dosis de algunas cefalosporinas.



Núcleo de cefén

COMPUESTO	R_1	R_2	FORMAS DE ADMINISTRACIÓN,[a] DOSIS EN ADULTOS PARA INFECCIONES GRAVES Y $t_{1/2}$
Primera generación Cefalexina			O: 1 g cada 6 h $t_{1/2}$ = 0.9 hora
Segunda generación Cefaclor			O: 1 g cada 8 h $t_{1/2}$ = 0.7 hora
Tercera generación Cefdinir			O: 300 mg cada 12 h o 600 mg cada 24 h $t_{1/2}$ = 1.7 h
Ceftazidima			I: 2 g cada 8 h $t_{1/2}$ = 1.8 h
Cuarta generación Cefepima			I: 2 g cada 8 h $t_{1/2}$ = 2 h

[a] *T, tableta; C, cápsula; O, suspensión oral; I, inyección.*

Los compuestos que contienen ácido 7-aminocefalosporánico son relativamente estables en ácidos diluidos y relativamente resistentes a la penicilinasa independientemente de las características laterales y su afinidad por la enzima. Las modificaciones en la posición 7 del anillo β-lactámico se relacionan con alteraciones en la actividad antibacteriana; las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazino alteran el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas por cuanto tienen un grupo metoxi en la posición 7 del anillo β-lactámico del núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico.

MECANISMO DE ACCIÓN. Las cefalosporinas y las cefamicinas inhiben la síntesis de la pared de la célula bacteriana de una manera similar a la penicilina.

CLASIFICACIÓN. *La clasificación es por generaciones*, basándose en las características generales de la actividad antimicrobiana (cuadro 53-3).

Las cefalosporinas de ***primera generación*** (p. ej., cefalotina y cefazolina) tienen una actividad satisfactoria contra bacterias grampositivas y una actividad relativamente moderada contra microorganismos gramnegativos. La mayor parte de los cocos grampositivos (con excepción de los enterococos, MRSA y *S. epidermidis*) son susceptibles. Casi todos los anaerobios de la cavidad oral son sensibles, pero el grupo de *B. fragilis* es resistente. La actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* es satisfactoria.

Las cefalosporinas de ***segunda generación*** tienen una actividad un poco aumentada contra microorganismos gramnegativos pero tienen mucho menos actividad que los compuestos de tercera generación. Un subgrupo de cefalos-

Cuadro 53-3

Generaciones de cefalosporinas.

EJEMPLOS	ESPECTRO ÚTIL[a]
Primera generación	
Cefazolina Cefalexina monohidrato Cefadroxil Cefradina	Estreptococos;[b] *Staphylococcus aureus*.[c]
Segunda generación	
Cefuroxima Cefuroxima axetil Cefprozil	*Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Haemophilus influenza,*[e] *Moraxella catarrhalis.* No tan activos contra microorganismos grampositivos como los compuestos de primera generación.
Cefmetazol Loracarbef	Actividad inferior contra *S. aureus* en comparación con cefuroxima pero con actividad añadida contra *Bacteroides fragilis* y otras cepas del género *Bacteroides*.
Tercera generación	
Cefotaxima Ceftriaxona Cefdinir Cefditoren pivoxil Ceftibuten Cefpodoxima proxetil Ceftizoxima	*Enterobacteriaceae;*[d] *Pseudomonas aeruginosa,*[e] *Serratia; Neisseria gonorrhoeae;* actividad contra *S. aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*[f] equivalente a cefalosporinas de primera generación. Actividad contra especies de *Bacteroides* inferior a cefoxitina y cefotetán.
Cefoperazona Ceftazidima	Activas contra *Pseudomonas.*
Cuarta generación	
Cefepima	Equivalente a tercera generación pero más resiste a algunas β-lactamasas.

[a] Todas las cefalosporinas carecen de actividad contra enterococos, Listeria monocytogenes, especies de Legionella, S. aureus resistente a meticilina, Xanthomonas maltophilia, y especies de Acinetobacter. [b] Con excepción para cepas resistentes a penicilina. [c] Excepto para cepas resistentes a meticilina. [d] Resistencia a cefalosporinas puede ser inducida rápidamente durante el tratamiento mediante la desinhibición de las β-lactamasas cromosómicas bacterianas, que destruyen las cefalosporinas. [e] Solamente ceftazidima. [f] La ceftazidima carece de actividad importante contra grampositivos. La cefotaxima es la más activa de la clase contra S. aureus y S. pyogenes.

porinas de segunda generación (cefoxitina, cefotetán y cefmetazol, que se han descontinuado en Estados Unidos) también es activo contra *B. fragilis*.

Las cefalosporinas ***tercera generación*** por lo general son menos activas que las cefalosporinas de primera generación contra cocos grampositivos; estos antibióticos son mucho más activos contra los *Enterobacteriaceae*, aunque la resistencia está aumentando considerablemente debido a cepas productoras de β-lactamasa. Un subgrupo de antibióticos de tercera generación (ceftazidima y cefoperazona) también tiene actividad contra *P. aeruginosa* pero es menos activa que otros fármacos de tercera generación contra cocos grampositivos.

Las cefalosporinas de ***cuarta generación***, como la cefepima, tienen un espectro de actividad ampliada en comparación con la tercera generación y muestran una mayor estabilidad contra la hidrólisis por β-lactamasas codificadas por plásmido y por cromosomas (pero no las β-lactamasas KPC de clase A). Las cefalosporinas de cuarta generación son útiles en el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados cuando microorganismos grampositivos como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* son posibles agentes etiológicos.

Ninguna de las cefalosporinas tiene actividad fiable contra las siguientes bacterias: *S. pneumoniae*, resistente a la penicilina, MRSA, *S. epidermidis* resistente a la meticilina y otros estafilococos no productores de coagulasa, *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *Xanthomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni*, *Enterobacteriaceae* productora de KPC y especies del género *Acinetobacter*.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA. La resistencia a las cefalosporinas puede estar relacionada a la incapacidad de los antibióticos a llegar a sus puntos de acción o bien a alteraciones de las proteínas de unión a penicilina que son blanco de las cefalosporinas. Las alteraciones de dos proteínas de unión a

penicilina (1A y 2X) que disminuyen su afinidad por las cefalosporinas confieren resistencia de los neumococos a las cefalosporinas de tercera generación debido a que las otras tres proteínas de unión a penicilina tienen una baja afinidad inherente.

El mecanismo de resistencia más frecuente a las cefalosporinas es la destrucción de éstas por hidrólisis del anillo β-lactámico. Las cefalosporinas tienen una susceptibilidad variable a la β-lactamasa. De los compuestos de primera generación, la cefazolina es más susceptible a la hidrólisis mediante β-lactamasa de *S. aureus* que la cefalosporina (ya no se comercializa). La cefoxitina, la cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación son más resistentes a la hidrólisis por las β-lactamasas producidas por bacterias gramnegativas que las cefalosporinas de primera generación. Las cefalosporinas de tercera generación son susceptibles a la hidrólisis por β-lactamasas inducibles codificadas por cromosomas (de tipo I). La activación de las lactamasas β de tipo I mediante el tratamiento de las infecciones debidas a bacilos gramnegativos aerobios con cefalosporinas de segunda o tercera generación o imipenem pueden originar resistencia a todas las cefalosporinas de tercera generación. Las cefalosporinas de cuarta generación, como la cefepima, son inductores deficientes de las β-lactamasas de tipo I y menos susceptibles a la hidrólisis por β-lactamasas de tipo I que las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, son susceptibles a la degradación por KPC y por metalo-β-lactamasas.

FARMACOLOGÍA GENERAL

Muchas cefalosporinas (cefalexina, cefradina, cefaclor, cefadroxil, loracarbef, cefprozil, cefpodoxima proxetil, ceftibuten, cefuroxima axetil, cefdinir y cefditoren) se absorben fácilmente después de la administración oral; otros se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa. Las cefalosporinas son excretadas principalmente por el riñón y por tanto se ha de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Probenecid lentifica la secreción tubular de casi todas las cefalosporinas. Las excepciones son cefpiramida y cefoperazona, que son excretadas predominantemente en la bilis. La cefotaxima es desacetilada a un metabolito con menos actividad antimicrobiana del compuesto original que es excretado por los riñones. Las otras cefalosporinas no experimentan metabolismo considerable. Varias cefalosporinas penetran en el líquido cefalorraquídeo en suficiente concentración para ser útil en el tratamiento de la meningitis. Las cefalosporinas también cruzan la placenta y se hallan en altas concentraciones en los líquidos sinovial y pericárdico. La penetración en el humor acuoso del ojo es relativamente satisfactoria después de la administración sistémica de las cefalosporinas de tercera generación, pero la penetración en el humor vítreo es deficiente. Las concentraciones en bilis por lo general son considerables, sobre todo con la cefoperazona y la cefpiramida.

COMPUESTOS ESPECÍFICOS

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

La **cefazolina** tiene una gama de acción antibacteriana que es característica de otras cefalosporinas de primera generación excepto que también tiene actividad contra algunas especies del género *Enterobacter.* La cefazolina es relativamente bien tolerada después de la administración intramuscular o intravenosa; es excretada por filtración glomerular y ésta se une a proteínas plasmáticas en una proporción de 85% aproximadamente. La cefazolina por lo general es preferible entre las cefalosporinas de primera generación pues se puede administrar con menos frecuencia debido a su vida media más prolongada.

La **cefalexina** tiene la misma actividad antibacteriana que las otras cefalosporinas de primera generación. Es un poco menos activa contra estafilococos productores de penicilinasa. El tratamiento oral con cefalexina (por lo general 0.5 g) produce concentraciones máximas en plasma adecuadas para la inhibición de muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos patógenos. El fármaco no es metabolizado y 70 a 100% es excretado en la orina.

La **cefradina** es similar en estructura a la cefalexina y su actividad *in vitro* es casi idéntica. La cefradina no es metabolizada y, después de la absorción rápida del tubo digestivo, es excretada sin cambio en la orina. Dado que la cefradina no está bien tolerada, las concentraciones plasmáticas son casi equivalentes después de la administración oral o intramuscular.

El **cefadroxil** es el análogo *para*-hidroxi de la cefalexina. Las concentraciones de cefadroxil en plasma y orina son un poco más altas que las concentraciones de la cefalexina. El fármaco se administra por vía oral uno o dos veces al día para tratar las infecciones de las vías urinarias. Su actividad *in vitro* es similar a la de la cefalexina.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN. Las cefalosporinas de segunda generación tienen una actividad más amplia que las de primera generación y son activas contra cepas sensibles de especies del género *Enterobacter* y especies del género *Proteus* que producen indol, así como especies de *Klebsiella.*

La **cefoxitina** es resistente a algunas β-lactamasas producidas por gramnegativos. Este antibiótico es menos activo que las cefalosporinas de primera generación contra bacterias grampositivas, pero tienen más actividad contra anaerobios sobre todo *B. fragilis.* La cefoxitina parece tener una aplicación especial en el tratamiento de determinadas infecciones anaeróbicas y aeróbicas y anaeróbicas mixtas, como la enfermedad inflamatoria pélvica y el absceso pulmonar.

La concentración de **cefaclor** en plasma tras la administración oral es de aproximadamente 50% la lograda después de una dosis oral de cefalexina. Sin embargo, cefaclor es más activo contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, aunque algunas cepas productoras de β-lactamasa de estos microorganismos pueden ser resistentes.

Loracarbef tiene una actividad similar a cefaclor y es más estable contra algunas β-lactamasas.

La **cefuroxima** es similar a loracarbef y tienen una actividad más amplia contra gramnegativos como *Citrobacter* y *Enterobacter.* A diferencia de la cefoxitina, cefmetazol y cefotetán, la cefuroxima carece de actividad contra *B. fragilis.* El fármaco se puede administrar cada 8 h. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 10% las correspondientes al plasma y el antibiótico es eficaz (pero inferior a la ceftriaxona) para tratar la meningitis debida a *H. influenzae* (incluidas cepas resistentes a la ampicilina), *N. meningitidis* y *S. pneumoniae.*

Cefuroxima axetil es un éster l-acetiloxietil de la cefuroxima. Entre 30 y 50% de una dosis oral se absorbe y el fármaco luego es hidrolizado para formar cefuroxima; las concentraciones plasmáticas resultantes son variables.

Cefprozil es un compuesto administrado por vía oral que es más activo que las cefalosporinas de primera generación contra estreptococos sensibles a la penicilina *E. Coli*, *P. mirabilis*, especies del género *Klebsiella* y especies de *Citrobacter*; la vida media en suero es de aproximadamente 1.3 horas.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

La **cefotaxima** es muy resistente a muchas β-lactamasas y tiene una actividad satisfactoria contra múltiples bacterias aerobias tanto grampositivas como gramnegativas. Sin embargo, la actividad contra *B. fragilis* es deficiente en comparación con compuestos como clindamicina y metronidazol. La cefotaxima tiene una vida media en plasma de 1 h, aproximadamente, y se ha de administrar cada 4 a 8 h en caso de infecciones graves. El fármaco es metabolizado *in vivo* para formar desacetilcefotaxima, que tiene menos actividad que el compuesto original. La cefotaxima se ha utilizado eficazmente para la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensible a la penicilina y *Neisseria meningitides*.

La **ceftizoxima** tiene un espectro de actividad *in vitro* que es similar a la de la cefotaxima, excepto que es menos activa contra *S. pneumoniae* y más activa con *B. fragilis.* La vida media es de 1.8 h y el fármaco se puede administrar cada 8 a 12 h para las infecciones graves. La ceftizoxima no es metabolizada; 90% se recupera en la orina.

La **ceftriaxona** tiene una actividad muy similar a la de la ceftizoxima y a la de la cefotaxima pero una vida media más prolongada (aproximadamente 8 h). La administración del fármaco una o dos veces al día ha sido eficaz en pacientes con meningitis. Aproximadamente la mitad del fármaco puede obtenerse de la orina; la restante es eliminada por secreción biliar. Una sola dosis de ceftriaxona (125 a 250 mg) es eficaz en el tratamiento de la gonorrea uretral, cervicouterina, rectal o faríngea, incluida la enfermedad causada por microorganismos productores de penicilinasa.

Cefpodoxima proxetil es una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral y que tiene una actividad muy similar a la cefalosporina de cuarta generación cefepima excepto que no es más activa contra especies de los géneros *Enterobacter* o *Pseudomonas.*

Cefditoren pivoxil es un profármaco hidrolizado por esterasas durante la absorción para formar el fármaco activo, cefditoren. Se elimina cefditoren sin cambio en la orina. Tiene actividad contra cepas de *S. aureus* susceptibles a la meticilina, cepas de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *M. catarrhalis* susceptibles a la penicilina. Cefditoren pivoxil sólo está indicado para el tratamiento de la faringitis leve a moderada, la amigdalitis, infecciones de la piel y los anexos no complicadas y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

La **cefixima** es eficaz por vía oral contra las infecciones de las vías urinarias causadas por *E. Coli* y *P. mirabilis*, otitis media causada por *H. influenza* y *S. pyogenes*, faringitis debida a *S. pyogenes*, y gonorrea no complicada. Se formula en una suspensión oral. La cefixima tiene una vida media plasmática de 3 a 4 h y es excretada en la orina y eliminada en la bilis. La dosis normal en adulto es 400 mg/día durante cinco a siete días y por un intervalo más prolongado en pacientes con *S. pyogenes.* Las dosis deben reducirse en caso de disfunción renal. La dosis en los niños varía según el peso del paciente.

Ceftibuten es una cefalosporina eficaz por vía oral que tiene menos actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos que cefixima, con actividad limitada a *S. pneumoniae*, y *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Ceftibuten solamente tiene indicaciones para las exacerbaciones bacterianas agudas de la bronquitis crónica, la otitis media bacteriana aguda, la faringitis y la amigdalitis.

Cefdinir es eficaz por vía oral; se elimina principalmente sin cambio en la orina. Cefdinir tiene actividad contra bacterias gramnegativas facultativas pero carece de actividad anaeróbica. También es inactiva contra especies de los géneros *Pseudomonas* y *Enterobacter.*

Cefalosporinas de tercera generación con actividad anti-pseudomónica satisfactoria. La **ceftazidima** tiene una actividad de un cuarto a la mitad de la cefotaxima contra microorganismos grampositivos. Su actividad contra las *Enterobacteria-*

ceae es muy similar, pero su principal característica distintiva es la actividad excelente contra *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas. La ceftazidima tiene una actividad deficiente contra *B. fragilis*. Su vida media en el plasma es de aproximadamente 1.5 h; el fármaco no es metabolizado.

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN: CEFEPIMA Y CEFPIROMA

Sólo la cefepima se comercializa en Estados Unidos. Cefepima resiste a la hidrólisis por muchas de las β-lactamasas codificadas por plásmidos. Es un inductor deficiente y es relativamente resistente a las β-lactamasas de tipo I codificadas por cromosomas y a algunas de amplio espectro. En consecuencia, tiene actividad contra *Enterobacteriaceae* que son resistentes a otras cefalosporinas a través de la inducción de β-lactamasas de tipo I. La cefepima es susceptible a la hidrólisis por muchas bacterias que expresan β-lactamasas mediadas por plásmido de espectro amplio. La cefepima es excretada por vía renal; las dosis se han de ajustar en pacientes con insuficiencia renal. La cefepima tiene una penetración excelente en el líquido cefalorraquídeo en modelos animales de meningitis. La dosis recomendada en adultos es 2 g por vía intravenosa cada 12 h. La vida media en suero es de dos horas.

Contra las bacterias gramnegativas difíciles de eliminar (*H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis*), cefepima tiene una actividad *in vitro* equivalente o mayor que la cefotaxima. Para la *P. aeruginosa*, cefepima tiene una actividad equivalente a la ceftazidima, aunque es menos activa que la ceftazidima para otras especies del género *Pseudomonas* y *X. maltophilia*. La cefepima tiene mayor actividad que la ceftazidima y una actividad equivalente a la cefotaxima contra estreptococos y *S. aureus* sensible a la meticilina. No tiene actividad contra MRSA, neumococos resistentes a la penicilina, enterococos, *B. fragilis*, *L. monocytogenes*, complejo de *Mycobacterium avium* o *Micobacterium tuberculosis*.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos secundarios más frecuentes; son idénticos a los causados por las penicilinas. Los pacientes que son alérgicos a los antibióticos β-lactámicos de clase I pueden manifestar reactividad cruzada a un miembro de la otra clase.

Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria. Es más frecuente que sobrevenga un exantema maculopapuloso, por lo general después de varios días de tratamiento; esto no siempre se acompaña de fiebre y eosinofilia. Los pacientes con un antecedente de una reacción leve o temporalmente distante a la penicilina al parecer tienen un bajo riesgo de reacción alérgica después de la administración de una cefalosporina. Sin embargo, los pacientes que han tenido una reacción inmediata grave y reciente a una penicilina deben recibir una cefalosporina con gran precaución, si acaso. Una reacción de Coombs positiva aparece a menudo en quienes reciben dosis altas de una cefalosporina, pero es infrecuente la hemólisis. Las cefalosporinas han producido casos raros de depresión de la médula ósea y se caracterizan por granulocitopenia.

Las cefalosporinas pueden ser nefrotóxicas. La necrosis tubular renal se ha presentado tras la administración de cefaloridina en dosis de más de 4 g/día; este fármaco ya no se comercializa en Estados Unidos. Otras cefalosporinas cuando se utilizan por sí solas en las dosis recomendadas raras veces producen toxicidad renal importante. Las dosis altas de cefalotina (ya no comercializada en Estados Unidos) han producido necrosis tubular aguda en determinados casos, y dosis usuales (8 a 12 g/día) han causado nefrotoxicidad en pacientes con nefropatía preexistente. La diarrea puede deberse a la administración de cefalosporinas y puede ser más frecuente con cefoperazona, tal vez debido a su mayor excreción biliar. Se ha observado intolerancia al alcohol con las cefalosporinas que contienen el grupo metiltiotetrazol (MTT). Se ha comunicado hemorragia grave relacionada con hipoprotrombinemia debida al grupo MTT, trombocitopenia o disfunción de plaquetas.

USOS TERAPÉUTICOS

Las **cefalosporinas de primera generación** son compuestos excelentes para las infecciones de la piel y los tejidos blandos debidas a *S. pyogenes* y a *S. aureus* susceptible a la meticilina. Una sola dosis de cefazolina inmediatamente antes de la intervención quirúrgica es la profilaxis preferida para procedimientos en los cuales la microflora cutánea posiblemente es patógena. Para las operaciones colorrectales, en las que es conveniente la profilaxis contra anaerobios intestinales, se prefiere la cefalosporina de segunda generación cefoxitina.

Las **cefalosporinas de segunda generación** por lo general han sido desplazadas por las cefalosporinas de tercera generación. Las cefalosporinas de segunda generación se pueden utilizar para tratar las infecciones de las vías respiratorias, aunque no son óptimas (en comparación con la amoxicilina oral) para el tratamiento de la neumonía por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y otitis media. En situaciones en las que intervienen bacterias gramnegativas facultativas y anaerobios, como en las infecciones intraabdominales, la enfermedad inflamatoria pélvica y la infección de pie diabético, tanto la cefoxitina como el cefotetán son eficaces.

Las **cefalosporinas de tercera generación** son los fármacos de elección para las infecciones graves causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* y especies del género *Haemophilus*. La ceftriaxona es el tratamiento indicado para todas las formas de gonorrea y para todas las formas graves de enfermedad de Lyme. Las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima o ceftriaxona se utilizan para el tratamiento inicial de la meningitis

en adultos no inmunodeficientes y en niños mayores de tres meses de edad (en combinación con vancomicina y ampicilina mientras se identifica el microorganismo causante). Son los fármacos de elección para el tratamiento de la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensible, *N. meningitidis*, y bacterias entéricas gramnegativas. La cefotaxima ha fracasado en el tratamiento de la meningitis debida a *S. pneumoniae* resistente; y por tanto se ha de añadir vancomicina. La ceftazidima más un aminoglucósido es el tratamiento de elección para la meningitis por *Pseudomonas*. Las cefalosporinas de tercera generación carecen de actividad contra *L. monocytogenes* y neumococos resistentes a la penicilina, los cuales pueden causar meningitis. Los espectros antimicrobianos de la cefotaxima y la ceftriaxona son excelentes para tratar la neumonitis extrahospitalaria.

Las **cefalosporinas de cuarta generación** se utilizan para el tratamiento empírico de las infecciones intrahospitalarias en las que se prevé resistencia a antibióticos debido a β-lactamasas de espectro ampliado o β-lactamasas codificadas por cromosomas. Por ejemplo, la cefepima tiene una actividad superior contra las cepas intrahospitalarias de *Enterobacter*, *Citrobacter* y especies del género *Serratia* en comparación con ceftazidima y piperacilina. Las cepas que producen KPC o metalo-β-lactamasa son resistentes a la cefepima.

OTROS ANTIMICROBIANOS β-LACTÁMICOS

CARBAPENEMS

Los carbapenems son β-lactámicos que contienen un anillo β-lactam fusionado y un sistema de anillos de cinco miembros que difiere de las penicilinas debido a que éste es insaturado y contiene un átomo de carbono en vez del átomo de sulfuro. Esta clase de antibióticos tiene un espectro de actividad más amplio que la mayor parte de los demás antibióticos β-lactámicos.

IMIPENEM. Imipenem se comercializa en combinación con cilastatina, un fármaco que inhibe la degradación de imipenem por una dipeptidasa tubular renal.

Actividad antimicrobiana. Imipenem, al igual que otros antibióticos β-lactámicos, se une a las proteínas de unión a penicilina, altera la síntesis de pared celular de las bacterias y produce la muerte de microorganismos susceptibles. Es muy resistente a la hidrólisis por la mayor parte de las β-lactamasas. La actividad de imipenem es excelente *in vitro* para una amplia gama de microorganismos aerobios y anaerobios. Son susceptibles estreptococos (incluido *S. pneumoniae* resistente a la penicilina), enterococos (excluyendo *E. faecium* y cepas resistentes a la penicilina que no producen β-lactamasa), estafilococos (incluidas las cepas productoras de penicilinasa) y *Listeria.* Algunas cepas de estafilococos resistentes a la meticilina son susceptibles: muchas cepas no lo son. La actividad fue excelente contra *Enterobacteriaceae* hasta la emergencia de cepas productoras de carbapenemasa de KPC. La mayor parte de las cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* son inhibidas. Los anaerobios, incluido *B. fragilis*, son muy susceptibles.

Farmacocinética y efectos secundarios. Imipenem no se absorbe por vía oral. El fármaco es hidrolizado rápidamente por una dipeptidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo proximal. Para prolongar la actividad del fármaco, imipenem se combina con cilastatina, un inhibidor de la dehidropeptidasa. Tanto imipenem como cilastatina tienen una vida media de 1 h, aproximadamente. Cuando se administra al mismo tiempo que la cilastatina, alrededor de 70% del imipenem administrado se recupera en la orina como fármaco activo. Se ha de modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Las náuseas y los vómitos son las reacciones secundarias más frecuentes (1 a 20%). Se han observado convulsiones en hasta 1.5% de los pacientes, sobre todo cuando se administran dosis altas a pacientes con lesiones del sistema nervioso central y aquéllos con insuficiencia renal. Los pacientes que son alérgicos a otros antibióticos β-lactámicos pueden tener reacciones de hipersensibilidad cuando reciben imipenem.

Usos terapéuticos. La combinación imipenen más cilastatina es eficaz para una amplia gama de infecciones, tales como infecciones de las vías urinarias y de las vías respiratorias bajas; infecciones intraabdominales y ginecológicas, e infecciones de la piel, los tejidos blandos, el tejido óseo y las articulaciones. La combinación de los fármacos al parecer es muy útil para tratar las infecciones causadas por bacterias intrahospitalarias resistentes a la cefalosporina. Es prudente utilizar imipenem para el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados que recientemente han recibido otros antibióticos β-lactámicos. No se debe utilizar imipenem como monoterapia para las infecciones debidas a *P. aeruginosa* debido al riesgo de que se presente resistencia durante el tratamiento.

MEROPENEM. Meropenem es un derivado de tienamicina. No precisa la administración concomitante con cilastatina debido a que no es sensible a la dipeptidasa renal. Su toxicidad es similar a la del imipenem, excepto que hay menos probabilidades de que produzca convulsiones.

DORIPENEM. Doripenem tiene un espectro de actividad que es similar al del imipenem y el meropenem, con mayor actividad contra algunas cepas resistentes de *Pseudomonas*.

ERTAPENEM. Ertapenem difiere de imipenem y meropenem en que tiene una vida media más prolongada que permite la administración una vez al día y en que su actividad contra *P. aeruginosa* y especies del género *Acinetobacter* es

inferior. Su actividad contra microorganismos grampositivos, *Enterobacteriaceae* y anaerobios le confieren utilidad en las infecciones intraabdominales y pélvicas.

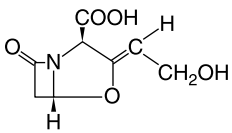
AZTREONAM. Aztreonam es resistente a muchas de las β-lactamasas elaboradas por casi todas las bacterias gramnegativas, incluidas las metalo-β-lactamasas pero no las β-lactamasas de KPC.

La actividad antimicrobiana de aztreonam difiere de la de otros antibióticos β-lactámicos y se parece más a la de un aminoglucósido. Aztreonam tiene actividad sólo contra bacterias gramnegativas; no tiene actividad contra bacterias grampositivas ni microorganismos anaerobios. La actividad contra *Enterobacteriaceae* es excelente, lo mismo que contra *P. aeruginosa.* También tiene gran actividad *in vitro* contra *H. influenzae* y gonococos. Aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa. La vida media para la eliminación es 1.7 h; la mayor parte del fármaco se recupera sin alteraciones en la orina. La vida media se prolonga a cerca de 6 h en pacientes anéfricos. La dosis usual de aztreonam para las infecciones graves es 2 g cada 6 a 8 h (se reduce en pacientes con insuficiencia renal). Una característica notable es la escasa reactividad cruzada alérgica con los antibióticos β-lactámicos, con la posible excepción de ceftazidima con la cual tiene una similitud estructural considerable. Por consiguiente, aztreonam es útil para tratar infecciones por gramnegativos que normalmente se tratarían con un antibiótico β-lactámico si no fuera porque ha ocurrido una reacción alérgica previa. Aztreonam por lo general es bien tolerado.

INHIBIDORES DE β-LACTAMASA

Algunas moléculas pueden inactivar β-lactamasas y evitar la destrucción de sustratos de antibióticos β-lactámicos. Los inhibidores de β-lactamasas son más activos contra β-lactamasas codificados por plásmido (incluidas las que hidrolizan ceftazidima y cefotaxima), pero son inactivas en concentraciones clínicamente alcanzables contra las β-lactamasas cromosómicas de tipo I inducidas en bacilos gramnegativos (p. ej., *Enterobacter*, *Acinetobacter* y *Citrobacter*) por las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones.

El **ácido clavulánico** tiene una actividad antimicrobiana intrínseca deficiente pero es un inhibidor "suicida" que fija de manera irreversible β-lactamasas producidas por una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos. El ácido clavulánico se absorbe bien por vía oral y también puede administrarse por vía parenteral. Se combina con amoxicilina en un preparado oral y con ticarcilina como un preparado parenteral.



ÁCIDO CLAVULÁNICO

La combinación amoxicilina más clavulanato es eficaz para las cepas de estafilococos productoras de β-lactamasa, *H. influenzae*, gonococos y *E. coli.* Es eficaz en el tratamiento de la otitis media aguda en los niños, sinusitis, heridas por mordeduras de animales o humanas, celulitis e infecciones de pie diabético. El añadir clavulanato a la ticarcilina extiende su actividad contra bacilos gramnegativos aerobios, *S. aureus* y especies del género *Bacteroides.* No hay un aumento de la actividad contra especies del género *Pseudomonas.* La combinación es muy útil para las infecciones intrahospitalarias mixtas, a menudo con un aminoglucósido. Se ha de ajustar la dosis en la insuficiencia renal.

Sulbactam es un inhibidor de β-lactamasa similar en estructura al ácido clavulánico. Se formula para utilización intravenosa o intramuscular en combinación con ampicilina. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteraciones de la función renal. La combinación tiene una actividad satisfactoria contra cocos grampositivos, entre ellos cepas de *S. aureus*, productoras de β-lactamasa, aerobios gramnegativos (pero no cepas resistentes de *E. coli* o *Pseudomonas*) y anaerobios; también se ha utilizado eficazmente para tratar infecciones intraabdominales y pélvicas mixtas.

Tazobactam es un inhibidor de β-lactamasa con actividad satisfactoria contra muchas de las β-lactamasas de plásmidos, incluidas algunas de las clases de espectro extendido. Se combina con piperacilina como un preparado parenteral que debiera ser equivalente en actividad antimicrobiana a ticarcilina más clavulanato.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

54 capítulo Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos (*gentamicina*, *tobramicina*, *amicacina*, *netilmicina*, *canamicina*, *estreptomicina*, *paromomicina* y *neomicina*) se utilizan principalmente para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas aerobias. La estreptomicina es un antimicrobiano importante para tratar la tuberculosis y la paromomicina se utiliza por vía oral para la amebosis intestinal y el tratamiento del coma hepático. Los aminoglucósidos son *inhibidores bactericidas* de la síntesis de proteína. Las mutaciones que afectan a las proteínas en el ribosoma bacteriano pueden conferir una notable resistencia a su acción. La resistencia más frecuente se debe a la adquisición de plásmidos o sus genes codificadores de transposón para las enzimas metabolizadoras de aminoglucósido, o bien, a la alteración del transporte del fármaco hacia el interior de la célula. Por consiguiente, puede haber resistencia cruzada entre miembros de la clase.

Los aminoglucósidos son productos naturales o derivados semisintéticos de compuestos producidos por diversos actinomicetos del suelo. La amicacina, un derivado de la canamicina y la netilmicina, derivado de la sisomicina, son productos semisintéticos. Estos antimicrobianos contienen aminoglúcidos enlazados a un anillo de amiciclitol mediante enlaces glucosídicos (figura 54-1). Son policationes y su polaridad interviene en parte en las propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe de forma adecuada después de la administración oral, alcanzan concentraciones inadecuadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y todos se excretan con relativa rapidez por el riñón sano. Todos los miembros del grupo comparten el mismo espectro de toxicidad, muy notablemente nefrototoxicidad y ototoxicidad, la cual puede afectar a las funciones auditivas y vestibulares del octavo par craneal.

PROPIEDADES GENERALES

MECANISMO DE ACCIÓN. Los antibióticos aminoglucósidos son rápidamente bactericidas. La destrucción bacteriana depende de la concentración: cuanto más alta sea ésta, tanto mayor será la intensidad de la destrucción bacteriana. La actividad bactericida persiste después que las concentraciones en suero han disminuido por debajo de la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*). Estas propiedades probablemente contribuyen a la eficacia de los esquemas de administración en dosis elevadas y por intervalos prolongados.

Los aminoglucósidos se difunden a través de los conductos acuosos formados por las proteínas *porinas* presentes en la membrana externa de las bacterias gramnegativas para entrar en el espacio periplásmico. El transporte de aminoglucósidos a través de la membrana citoplásmica (interna) depende de un gradiente eléctrico transmembrana acoplado a transporte de electrón para impulsar la penetración de estos antibióticos. Esta fase dependiente de energía es limitante de la velocidad y puede ser bloqueada o inhibida por cationes divalentes (p. ej., Ca^{2+} y Mg^{2+}), hiperosmolaridad, una reducción del pH y condiciones anaerobias. Por consiguiente, la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos se reduce notablemente en el entorno anaerobio de un absceso y en la orina ácida hiperosmolar.

Una vez en el interior de la célula, los aminoglucósidos se unen a polisomas e interfieren en la síntesis de proteína al causar una lectura anómala y terminación prematura de la traducción del mRNA (figura 54-2). El principal lugar de acción intracelular de los aminoglucósidos es la subunidad ribosomal 30S. Por lo menos tres de estas proteínas ribosomales, y tal vez también el RNA ribosomal 16S, contribuyen al lugar de fijación de la estreptomicina. Los aminoglucósidos interfieren en el inicio de la síntesis de proteína, lo que conduce a la acumulación de complejos de iniciación anormal; los fármacos también pueden causar una lectura errónea de la plantilla de mRNA y la incorporación de aminoácidos incorrectos en las cadenas polipeptídicas en crecimiento. Las proteínas anómalas resultantes pueden insertarse en la membrana celular, lo que originaría alteraciones de la permeabilidad y una mayor estimulación del transporte de aminoglucósido.

RESISTENCIA MICROBIANA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS. Las bacterias pueden ser resistentes a los aminoglucósidos debido a:

- Inactivación del fármaco por enzimas microbianas.
- Ineficacia del antimicrobiano para penetrar en el interior de la célula.
- Baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano.

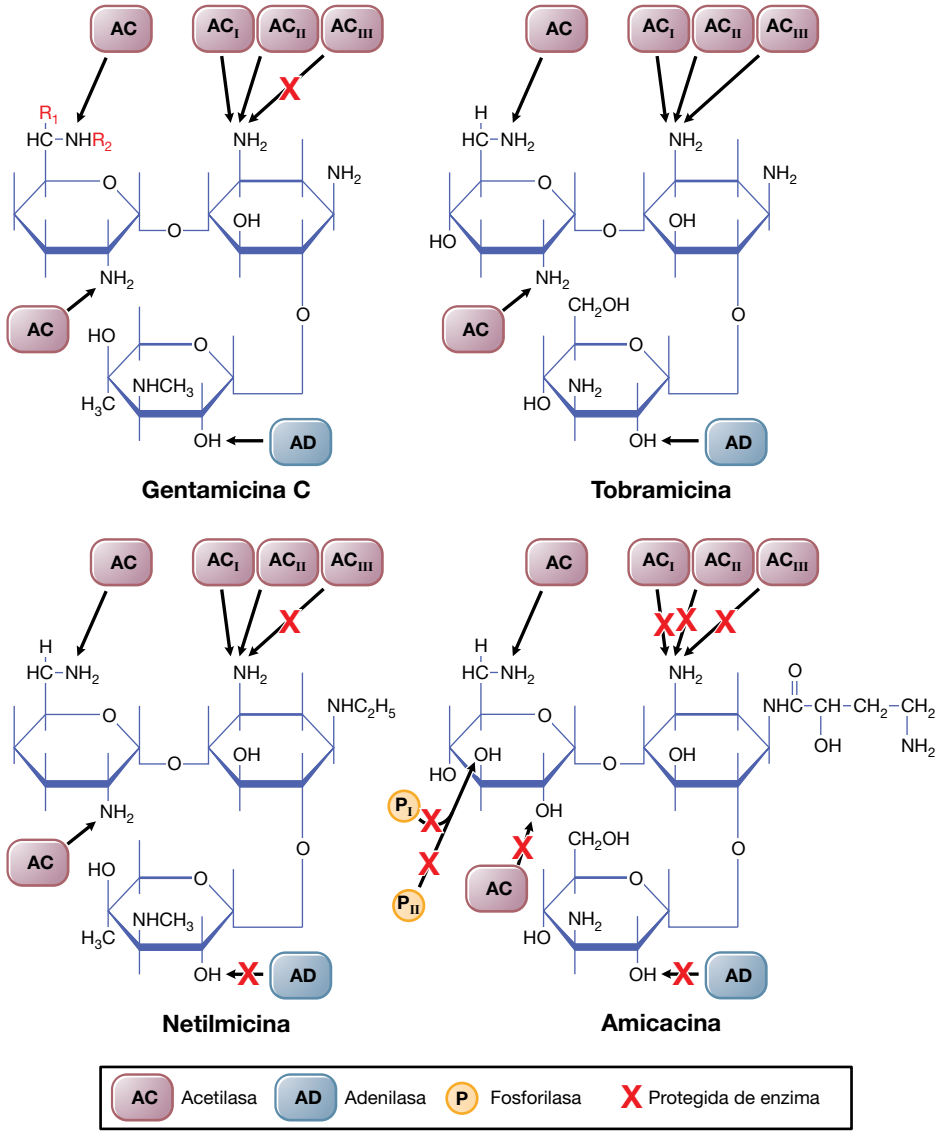


Figura 54-1 *Sitios de actividad de diversas enzimas mediadas por plásmido capaces de inactivar aminoglucósidos.* La X en *rojo* indica regiones de las moléculas que son protegidas de la enzima designada. En la gentamicina C_1, $R_1 = R_2 = CH_3$; en la gentamicina C_2, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$; en la gentamicina C_{1a}, $R_1 = R_2 = H$. (Reproducida con autorización de Moellering R.C. Jr. *Microbiological considerations in the use of tobramycin and related aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics. Med J Aust,* 1977;2S:4-8. Copyright 1977. *The Medical Journal of Australia*.)

Desde el punto de vista clínico, la inactivación del fármaco es el mecanismo más frecuente de resistencia microbiana adquirida. Los genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósido se adquieren principalmente mediante conjugación y transferencia de plásmidos de resistencia (capítulo 48). Estas enzimas fosforilan, adenilan y acetilan grupos hidroxilo o amino específicos (figura 54-1). La amicacina es un sustrato adecuado para algunas de estas enzimas inactivadoras (figura 54-1); por consiguiente, las cepas que son resistentes a otros múltiples aminoglucósidos tienden a ser susceptibles a la amicacina. Sin embargo, un porcentaje importante de cepas clínicas de *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* son muy resistentes a todos los aminoglucósidos. La resistencia a la gentamicina indica resistencia cruzada a la tobramicina, la amicacina, la canamicina y la netilmicina porque la enzima inactivante es bifuncional y puede modificar todos estos aminoglucósidos. Debido a diferencias en las estructuras químicas de la

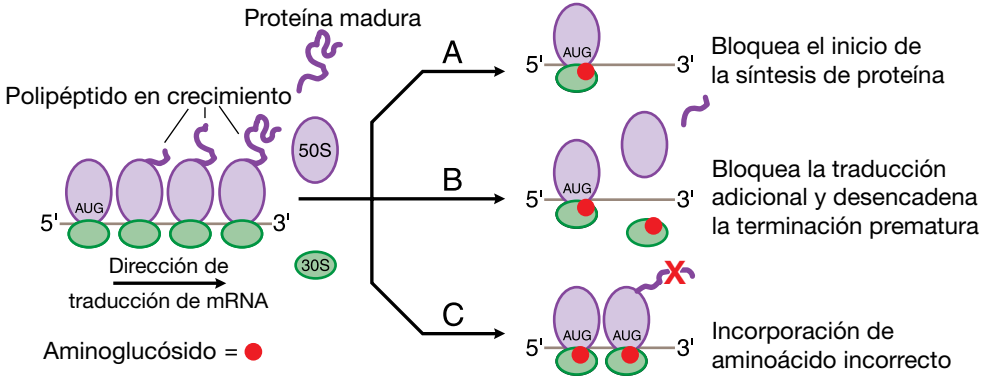


Figura 54-2 *Efectos de los aminoglucósidos sobre la síntesis de proteína.* **A.** El aminoglucósido (representado con *círculos rojos*) se une a la subunidad ribosomal 30S e interfiere en el inicio de la síntesis de proteína al fijar el complejo ribosomal 30S-50S en el codón inicial (AUG) del mRNA. A medida que los complejos 30S-50S corriente abajo completan la traducción de mRNA y se desprenden, los complejos de iniciación anormal, llamados monosomas de estreptomicina, se acumulan, bloqueando la traducción adicional del mensaje. La unión del aminoglucósido a la subunidad 30S también produce lectura errónea de mRNA, lo que conduce a **B**, terminación prematura de la traducción con desprendimiento del complejo ribosómico y proteína parcialmente sintetizada o **C**, incorporación de aminoácidos incorrectos (indicados con la *X roja*), lo que da por resultado la producción de proteínas anormales o no funcionales.

estreptomicina y otros aminoglucósidos, esta enzima no modifica a la estreptomicina, la cual es inactivada por otra enzima; en consecuencia, las cepas de enterococos resistentes a la gentamicina pueden ser susceptibles a la estreptomicina. La resistencia intrínseca a los aminoglucósidos puede deberse a la ineficacia del fármaco para penetrar en la membrana citoplásmica (interna). El transporte de aminoglucósidos a través de la membrana citoplásmica es un proceso activo que depende del metabolismo oxidativo. En consecuencia, las bacterias estrictamente anaerobias son resistentes a estos fármacos ya que carecen del sistema de transporte necesario.

Las mutaciones de aminoácido en *Escherichia coli* que sustituyen a un solo aminoácido en una proteína ribosómica crucial pueden evitar la fijación de estreptomicina. Aunque son muy resistentes a la estreptomicina, estas cepas no se hallan diseminadas en la naturaleza. Asimismo, 5% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* muestran tal resistencia ribosómica a la estreptomicina. Dado que la resistencia ribosómica por lo general es específica para la estreptomicina, estas cepas de enterococos permanecen sensibles a una combinación de penicilina y gentamicina *in vitro*.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO DE LOS AMINOGLUCÓSICOS. La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, canamicina, netilmicina y amicacina está dirigida principalmente contra bacilos gramnegativos aerobios. La canamicina, al igual que la estreptomicina, tiene un espectro más limitado. Los bacilos gramnegativos aerobios tienen una susceptibilidad variable a los aminoglucósidos (cuadro 54-1).

Los aminoglucósidos tienen escasa actividad contra microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en condiciones anaeróbicas. Su acción contra casi todas las bacterias grampositivas es escasa y no se deben utilizar como fármacos individuales para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas. En combinación con un antibiótico con actividad sobre la pared celular, como la penicilina o la vancomicina, un aminoglucósido produce un efecto bactericida sinérgico *in vitro*. Desde el punto de vista clínico, no está demostrada la superioridad de los esquemas de combinación de los aminoglucósidos con respecto a los betalactámicos individuales, excepto en relativamente pocas infecciones (descritas más adelante).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO, EXCRECIÓN E INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN

ABSORCIÓN. Los aminoglucósidos son cationes polares y por tanto no se absorben bien en el tubo digestivo. Menos de 1% de una dosis se absorbe después de la administración oral o rectal. Los fármacos son eliminados cuantitativamente en las heces. No obstante, la administración oral o rectal de aminoglucósidos a largo plazo puede ocasionar acumulación de concentraciones tóxicas en pacientes con insuficiencia renal. La absorción de gentamicina en el tubo digestivo puede aumentar en caso de enfermedades del tubo digestivo (p. ej., úlcera o enfermedad intestinal inflamatoria). La instilación de estos fármacos en cavidades del cuerpo con superficies serosas también puede originar absorción rápida y una toxicidad inesperada (es decir, bloqueo neuromuscular). Puede ocurrir intoxicación cuando se aplican aminoglucósidos de forma tópica por periodos prolongados en heridas de gran tamaño, quemaduras o úlceras cutáneas, sobre todo si el paciente tiene insuficiencia renal.

Todos los aminoglucósidos se absorben rápidamente de las zonas de inyección intramuscular. Las concentraciones máximas en el plasma se presentan después de 30 a 90 min. Estas concentraciones fluctúan de 4 a 12 µg/ml después de una dosis de 1.5 a 2 mg/kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina y de 20 a 35 µg/ml de amicacina o canamicina por mililitro después de una dosis de 7.5 mg/kg. Cada vez se utilizan más los aminoglucósidos administrados a través de inhalación, principalmente para el tratamiento de fibrosis quística de pacientes que tienen infecciones pulmonares crónicas por *P. aeruginosa.* Se han utilizado amicacina y tobramicina en solución para inyección, al igual que una formulación comercial de tobramicina por inhalación.

DISTRIBUCIÓN. Debido a sus características polares, los aminoglucósidos no penetran en la mayoría de las células, el sistema nervioso central (SNC) o el ojo. Con excepción de la estreptomicina, hay una fijación insignificante de aminoglucósidos a la albúmina plasmática. El volumen de distribución de estos fármacos es 25% el peso corporal magro y se aproxima al volumen de líquido extracelular. Los aminoglucósidos no se distribuyen muy bien en el tejido adiposo, lo cual se debe tomar en cuenta al utilizar esquemas posológicos basados en el peso corporal en pacientes obesos.

Las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son bajas. Se encuentran altas concentraciones sólo en la corteza renal y la endolinfa y la perilinfa del oído interno; la elevada concentración en estos lugares posiblemente contribuya a la nefrotoxicidad y a la ototoxicidad causada por estos fármacos. Como resultado de la secreción hepática activa, las concentraciones en la bilis se aproximan a 30% respecto a las observadas en el plasma, pero ésta representa una vía de excreción muy secundaria para los aminoglucósidos. La inflamación aumenta la penetración de los aminoglucósidos en las cavidades peritoneal y pericárdica. Las concentraciones de aminoglucósidos alcanzadas en el LCR con la administración parenteral por lo general no son terapéuticas. El tratamiento de la meningitis con la administración intravenosa en general no es óptimo. Se ha utilizado la administración intratecal o intraventricular de aminoglucósidos para alcanzar concentraciones terapéuticas, pero la disponibilidad de cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones en general ha vuelto innecesario esto.

La administración de aminoglucósidos a embarazadas en etapa avanzada de gestación puede originar la acumulación del fármaco en el plasma fetal y el líquido amniótico. La estreptomicina y la tobramicina pueden causar hipoacusia en niños nacidos de madres que recibieron el fármaco durante el embarazo. Se dispone de datos insuficientes con relación a los otros aminoglucósidos; por consiguiente, estos fármacos se deben utilizar con precaución durante el embarazo y sólo para indicaciones clínicas específicas ante la falta de alternativas adecuadas.

ELIMINACIÓN. Los aminoglucósidos son excretados casi completamente mediante filtración glomerular, y alcanzan concentraciones urinarias de 50 a 200 µg/ml. La vida media de los aminoglucósidos en plasma es de 2 a 3 h en pacien-

Cuadro 54-1

Concentraciones inhibidoras mínimas características de los aminoglucósidos que inhiben 90% (MIC_{90}) de las cepas clínicas de varias especies.

	MIC_{90} µg/mL				
ESPECIE	CANAMICINA	GENTAMICINA	NETILMICINA	TOBRAMICINA	AMICACINA
Citrobacter freundii	8	0.5	0.25	0.5	1
Especies de *Enterobacter*	4	0.5	0.25	0.5	1
Escherichia coli	16	0.5	0.25	0.5	1
Klebsiella pneumoniae	32	0.5	0.25	1	1
Proteus mirabilis	8	4	4	0.5	2
Providencia stuartii	128	8	16	4	2
Pseudomonas aeruginosa	> 128	8	32	4	2
Especies de *Serratia*	> 64	4	16	16	8
Enterococcus faecalis	—	32	2	32	≥ 64
Staphylococcus aureus	2	0.5	0.25	0.25	16

Fuente: Adaptado de Wiedemann B., Atkinson B.A. Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends. En: Lorian V., ed. Antibiotics in Laboratory Medicine, 3a. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1991:962-1208.

tes con función renal normal. Dado que la eliminación de los aminoglucósidos depende casi enteramente del riñón, existe una relación lineal entre la concentración de creatinina en el plasma y la vida media de todos los aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal moderada. *Puesto que la frecuencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad posiblemente está relacionada con la exposición general a los aminoglucósidos, es decisivo reducir la dosis de mantenimiento de estos antimicrobianos en pacientes con alteraciones de la función renal.*

Si bien la excreción de aminoglucósidos es similar en adultos y niños mayores de seis meses de edad, la vida media de los aminoglucósidos puede estar prolongada significativamente en el recién nacido: 8 a 11 h en la primera semana de vida en recién nacidos que pesan menos de 2 kg y alrededor de 5 h en los que pesan más de 2 kg. Por consiguiente, es decisivamente importante vigilar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos durante el tratamiento de los recién nacidos. La depuración de aminoglucósidos aumenta y la vida media disminuye en pacientes con fibrosis quística. Asimismo pueden necesitarse dosis más altas de aminoglucósidos en personas con quemaduras, ya que es más rápida la depuración del fármaco, posiblemente a consecuencia de la pérdida del fármaco a través del tejido quemado. Los aminoglucósidos pueden eliminarse del cuerpo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Los aminoglucósidos pueden inactivarse por diversas penicilinas *in vitro* y por tanto no se deben mezclar en solución. Algunos estudios indican que esta inactivación puede ocurrir *in vivo* en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, por lo que es incluso más necesaria la vigilancia de las concentraciones plasmáticas del aminoglucósido en estos pacientes. La amicacina al parecer es el aminoglucósido menos afectado por esta interacción; las penicilinas con más eliminación no renal (como la piperacilina) pueden ser menos propensas a causar esta interacción.

INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN. La administración de aminoglucósidos en dosis elevadas a intervalos prolongados es el medio preferido de administrarlos para casi todas las indicaciones y grupos de pacientes. La administración de dosis más altas una vez al día a intervalos prolongados posiblemente tiene como mínimo la misma eficacia y es potencialmente menos tóxica que la administración de dosis fraccionadas. Dado el efecto posantibiótico de los aminoglucósidos, se puede lograr una respuesta terapéutica satisfactoria aun cuando las concentraciones de los aminoglucósidos estén por debajo de las concentraciones inhibidoras para una fracción considerable del intervalo de dosis. Los esquemas de administración de dosis altas a intervalos prolongados para los aminoglucósidos también pueden reducir las características de ototoxicidad y nefrotoxicidad de estos fármacos. Esta disminución de la toxicidad probablemente se debe a un efecto de umbral por la acumulación del fármaco en el oído interno o en el riñón. Los esquemas de dosis altas a intervalos prolongados, pese a las concentraciones más elevadas, proporcionan un periodo más prolongado cuando las concentraciones quedan por debajo del umbral para la toxicidad que un esquema de múltiple dosis (comparar los dos esquemas de administración que se muestran en la figura 54-3).

Las excepciones de la administración en dosis elevadas y a intervalos prolongados incluyen embarazo, recién nacidos e infecciones pediátricas, así como el tratamiento combinado de la endocarditis. En estas infecciones se prefieren múltiples dosis diarias (con una dosis diaria total más baja) debido a que algunos datos documentan que la tolerabilidad y la eficacia equivalentes de la administración a intervalos prolongados son inadecuadas. La administración a intervalos prolongados también se ha de evitar en pacientes con insuficiencia renal importante (es decir, depuración de creatinina < 25 ml/min). Las dosis de aminoglucósidos se deben ajustar en pacientes con depuración de creatinina de < 80 ml/min (cuadro 54-2) y se han de vigilar las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de aminoglucósidos logradas en el plasma después de una determinada dosis son muy variables entre los pacientes.

Para los esquemas de administración de dos o tres veces al día, se determinan las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas. La concentración máxima confirma que la dosis produce las concentraciones terapéuticas, en tanto que la concentración mínima se utiliza para evitar la toxicidad. Las concentraciones mínimas deben ser < 1 a 2 μg/ml para la gentamicina, la netilmicina y la tobramicina y < 10 μg/ml para la amicacina y estreptomicina. La vigilancia de la concentración plasmática del aminoglucósido también es importante al utilizar un esquema de administración a intervalos prolongados. El método más exacto para la vigilancia de las concentraciones plasmáticas con el propósito de ajustar la dosis consiste en determinar la concentración en dos muestras de plasma obtenidas a intervalos de varias horas (p. ej., a las 2 y a las 12 h después de una dosis). Luego se puede calcular la depuración y ajustar la dosis para lograr el intervalo determinado deseado.

EFECTOS SECUNDARIOS. Todos los aminoglucósidos pueden producir toxicidad vestibular, coclear y renal reversible e irreversible.

OTOTOXICIDAD. La disfunción vestibular y auditiva puede presentarse tras la administración de cualesquiera de los aminoglucósidos; la ototoxicidad puede llegar a ser una reacción adversa que limite la dosis. La ototoxicidad provocada por aminoglucósidos origina hipoacusia bilateral e irreversible para los sonidos de alta frecuencia e hipofunción vestibular transitoria. La degeneración de las células ciliadas y de las neuronas de la cóclea se correlaciona con la pérdida de la audición. La acumulación dentro de la perilinfa y la endolinfa ocurre sobre todo cuando las concentraciones plasmásticas de aminoglucósidos están elevadas. La difusión hacia la circulación sanguínea también es lenta; la vida media de los aminoglucósidos es cinco a seis veces más prolongada en los líquidos óticos que en plasma. Los fármacos como *ácido etacrínico* y *furosemida* potencian los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos en los animales, pero los datos relativos a los seres humanos son menos convincentes.

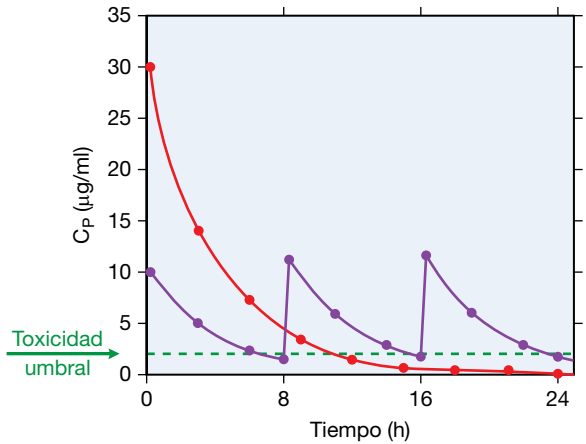


Figura 54-3 *Comparación de esquemas de dosis simples y dosis fraccionadas para la gentamicina.* En un paciente hipotético, se administra una dosis de gentamicina (5.1 mg/kg) por vía intravenosa mediante un solo bolo (*línea roja*) o en tres porciones, un tercio de la dosis cada 8 h (*línea púrpura*), de manera que todo el fármaco administrado es el mismo en los dos casos. El umbral para toxicidad (*línea punteada verde*) es la concentración plasmática de 2 μg/ml, el máximo recomendado para la exposición prolongada. El esquema de una sola dosis produce una concentración plasmática más elevada que el esquema cada 8 h. Este pico más alto proporciona eficacia que por lo demás podría alterarse debido a las concentraciones subumbrales prolongadas en una etapa más avanzada del intervalo de administración o que es proporcionada por las concentraciones máximas inferiores logradas con el esquema de cada 8 h. El esquema de una vez al día también proporciona un periodo de 13 h durante el cual las concentraciones plasmáticas están por debajo del umbral para la toxicidad. El esquema de cada 8 h, en cambio, proporciona sólo tres periodos breves (aproximadamente 1 h) en 24 h durante los cuales las concentraciones plasmáticas están por debajo del umbral para la toxicidad. En general se prefiere el intervalo de una sola dosis, extendido, para los aminoglucósidos, con algunas excepciones (durante el embarazo, en recién nacido, etc.) según se señala en el texto. Por otra parte, se puede utilizar un esquema de dosis fraccionadas para maximizar el tiempo por arriba del umbral (p. ej., MIC) para algunos antibióticos (figura 48-4).

La estreptomicina y la gentamicina producen efectos predominantemente vestibulares, en tanto que la amicacina, la canamicina y la neomicina afectan principalmente a la función auditiva; la tobramicina afecta a ambas por igual. La frecuencia de ototoxicidad es difícil de determinar. Los datos audiométricos parecen indicar que la frecuencia podría ser de hasta 25%. La frecuencia de toxicidad vestibular es elevada en pacientes que reciben estreptomicina; casi 20% de los individuos que reciben 500 mg dos veces al día durante cuatro semanas para la endocarditis por enterococos presentaron daño vestibular irreversible clínicamente detectable. Dado que los síntomas iniciales pueden ser reversibles, los pacientes que reciben dosis elevadas o esquemas prolongados de aminoglucósidos se han de vigilar muy bien en caso de presentar ototoxicidad; sin embargo, la sordera puede ocurrir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Cuadro 54-2

Reducción de la dosis de aminoglucósidos con base en la depuración calculada de creatinina.

DEPURACIÓN DE CREATININA (ml/min)	% DE DOSIS DIARIA MÁXIMA*	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
100	100	Cada 24 h
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	Cada 48 h
10	60	
<10	40	

** La dosis diaria máxima de amicacina, canamicina y estreptomicina para el adulto es 15 mg/kg; para la gentamicina y tobramicina, 5.5 mg/kg, y para la netilmicina, 6.5 mg/kg.*

Síntomas clínicos de toxicidad coclear. Los zumbidos de oídos (atúfenos) de tono agudo a menudo representan el primer síntoma de ototoxicidad. Si no se suspende el fármaco, se presenta alteración auditiva después de varios días. Los atúfenos pueden persistir durante varios días hasta dos semanas después de suspendido el tratamiento. Dado que la percepción del sonido de alta frecuencia (fuera del rango de conversación) es el que se pierde inicialmente, el individuo con el trastorno no siempre se percata de la dificultad y no se detectará a menos que se realice una exploración audiométrica cuidadosa. Si la hipoacusia avanza, el rango de sonidos más bajos resulta afectado.

Síntomas clínicos de toxicidad vestibular. La cefalea moderadamente intensa que persiste durante uno a dos días puede preceder al inicio de la disfunción laberíntica. Esto se acompaña de inmediato de una etapa aguda en la cual la náusea, el vómito y las dificultades en el equilibrio aparecen y persisten durante una a dos semanas. Los síntomas destacados comprenden vértigo en la posición vertical, incapacidad para percibir la terminación del movimiento ("percepción mental retrasada") y dificultad para sentarse o ponerse de pie sin las señales visuales. La etapa aguda termina súbitamente y va seguida de laberintitis crónica, en la cual el paciente tiene dificultades al tratar de caminar o hace movimientos bruscos; la ataxia es la manifestación más prominente. La fase crónica persiste durante cerca de dos meses. El restablecimiento de esta fase puede precisar 12 a 18 meses y la mayoría de los pacientes tiene alguna lesión residual permanente. La suspensión inmediata del fármaco puede permitir el restablecimiento antes del daño irreversible de las células ciliadas.

NEFROTOXICIDAD. Aproximadamente 8 a 26% de los pacientes que reciben un aminoglucósido durante varios días presentan insuficiencia renal leve que casi siempre es reversible. La toxicidad se debe a la acumulación y retención del aminoglucósido en las células del túbulo proximal. La manifestación inicial del daño en esta zona es la excreción de enzimas del borde en cepillo de los túbulos renales seguida de proteinuria leve y la aparición de cilindros hialinos y granulosos. La tasa de filtración glomerular se reduce después de varios días. Se considera que la fase no oligúrica de la insuficiencia renal se debe a los efectos de los aminoglucósidos sobre la porción distal de la nefrona con una disminución de la sensibilidad del epitelio del conducto colector a la vasopresina. Aunque raras veces se desarrolla necrosis tubular aguda, el resultado más frecuente e importante es un incremento leve de la creatinina plasmática. La alteración de la función renal casi siempre es reversible debido a que las células del túbulo proximal tienen la capacidad de regenerarse. La toxicidad se correlaciona con la cantidad total de fármaco que se administra y con los esquemas de tratamiento más prolongados. Los métodos de administración de dosis altas a intervalos prolongados conducen a menos nefrotoxicidad al mismo nivel de exposición total al fármaco (según se determina por el área bajo la curva) que los métodos de dosis fraccionadas (figura 54-3). La neomicina, que concentra el máximo grado, es muy nefrotóxica en seres humanos y no se debe administrar sistemáticamente. La estreptomicina no se concentra en la corteza renal y es la menos nefrotóxica. Fármacos como la anfotericina B, la vancomicina, los inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina, cisplatino y ciclosporina, pueden potenciar la nefrotoxicidad provocada por el aminoglucósido.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR. El bloque neuromuscular agudo y la apnea se han atribuido a los aminoglucósidos; los pacientes con miastenia grave son muy susceptibles. En seres humanos, el bloqueo neuromuscular por lo general ocurre tras la instilación intrapleural o intraperitoneal de dosis elevadas de un aminoglucósido; sin embargo, la reacción puede aparecer tras la administración intravenosa, intramuscular e incluso oral de estos compuestos. El bloqueo neuromuscular se puede neutralizar mediante la administración intravenosa de una sal de calcio.

OTROS EFECTOS ADVERSOS. En general, los aminoglucósidos tienen escaso potencial alergénico. Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad infrecuentes –incluidos exantemas cutáneos, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico– como hipersensibilidad cruzada entre los fármacos de esta clase.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

La gentamicina es un antimicrobiano importante para tratar muchas infecciones graves por bacilos gramnegativos. Es el aminoglucósido de primera elección debido a su menor costo y actividad fiable contra todos los aerobios gramnegativos excepto los más resistentes. Se dispone de preparados de gentamicina para la administración parenteral, oftálmica y tópica. Se puede utilizar gentamicina, tobramicina, amicacina y netilmicina de manera indistinta para el tratamiento de la mayor parte de las siguientes infecciones. En casi todas las indicaciones, es preferible la gentamicina debido a la larga experiencia con su empleo y su menor costo. Muchos tipos diferentes de infecciones se pueden tratar satisfactoriamente con estos aminoglucósidos; sin embargo, dadas sus toxicidades, la administración prolongada se ha de restringir al tratamiento de las infecciones potencialmente letales y aquellas en las cuales no se debe utilizar un antimicrobiano menos tóxico o es menos efectivo.

A menudo se utilizan los aminoglucósidos en combinación con un antimicrobiano que tenga actividad sobre la pared celular (β-*lactámico o glucopéptido*) para el tratamiento de las infecciones bacterianas graves demostradas o sospechadas. Las tres justificaciones de este enfoque son: expandir toda la gama de actividad del esquema antimicrobiano; proporcionar una destrucción bacteriana sinérgica, y evitar el

surgimiento de resistencia a compuestos individuales. Se utiliza el tratamiento combinado en infecciones como neumonía relacionada con la atención a la salud o septicemia en las que los microorganismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, como *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia* pueden ser causantes y las consecuencias de no proporcionar inicialmente un tratamiento activo son graves. La utilización de aminoglucósidos para lograr una destrucción bacteriana sinérgica y mejorar la respuesta clínica está muy bien establecida para el tratamiento de la endocarditis debida a microorganismos grampositivos sobre todo *Enterococcus*. Los datos clínicos no respaldan el empleo del tratamiento combinado para la destrucción sinérgica de microorganismos gramnegativos, con las posibles excepciones de las infecciones graves por *P. aeruginosa*.

GENTAMICINA

INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN. La dosis intramuscular o intravenosa típica recomendada para el sulfato de gentamicina cuando se utiliza en el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos conocidos o sospechados en forma individual o en tratamiento combinado, en adultos con una función renal normal, es 5 a 7 mg/kg al día administrados durante un lapso de 30 a 60 min. En pacientes con insuficiencia renal se puede prolongar el intervalo. En los que no son aptos para la administración de las dosis a intervalos prolongados, se recomienda una dosis de carga de 2 mg/kg y luego 3 a 5 mg/kg al día, un tercio administrado cada 8 h. Las dosis del extremo superior de este rango pueden ser necesarias para lograr concentraciones terapéuticas en pacientes traumatizados o quemados, en los que presentan choque séptico o fibrosis quística y en otros en quienes la depuración del fármaco es más rápida o el volumen de distribución es mayor que el normal. Se han recomendado varios esquemas de administración para recién nacidos y lactantes: 3 mg/kg una vez al día para los recién nacidos prematuros de menos de 35 semanas de gestación; 4 mg/kg una vez al día en recién nacidos de más de 35 semanas de gestación; 5 mg/kg al día en dos dosis fraccionadas para recién nacidos con infecciones graves, y 2 a 2.5 mg/kg cada 8 h en niños de hasta dos años de edad. Las concentraciones plasmáticas máximas fluctúan de 4 a 10 μg/ml (intervalo de administración: 1.7 mg/kg cada 8 h) y 16 a 24 μg/ml (intervalo de administración: 5.1 mg/kg una vez al día). Se ha de hacer hincapié en que las dosis recomendadas de gentamicina no siempre generan las concentraciones deseadas. Se recomiendan en alto grado las determinaciones periódicas de la concentración plasmática de aminoglucósidos.

USOS TERAPÉUTICOS

Infecciones de las vías urinarias. Los aminoglucósidos por lo general no se utilizan para el tratamiento de las infecciones no complicadas de las vías urinarias, aunque una sola dosis intramuscular de gentamicina (5 mg/kg) ha sido eficaz en las infecciones de las vías urinarias inferiores sin complicaciones. Sin embargo, dado que las cepas de *E. coli* han adquirido resistencia a los betalactámicos, la trimetoprima-sulfametoxazol y las fluoroquinolonas, es posible que aumente el empleo de aminoglucósidos. Tan pronto se aísle el microorganismo y se determinen las sensibilidades a los antibióticos, se ha de suspender el aminoglucósido si el microorganismo infectante es sensible a antimicrobianos menos tóxicos.

Neumonía. Los microorganismos que producen neumonía extrahospitalaria son susceptibles a antibióticos β-lactámicos de amplio espectro, macrólidos o una fluoroquinolona, y por lo general no es necesario añadir un aminoglucósido. Los aminoglucósidos son ineficaces para el tratamiento de la neumonía debida a anaerobios o *S. pneumoniae*, que son causas frecuentes de neumonía extrahospitalaria. No se deben considerar como monoterapia eficaz para algunos cocos grampositivos aerobios (entre ellos *Staphylococcus aureus* o estreptococos), los microorganismos que suelen causar neumonía purulenta o absceso pulmonar. Se recomienda un aminoglucósido en combinación con un betalactámico como tratamiento habitual de la neumonía intrahospitalaria, en la cual un aerobio gramnegativo resistente a múltiples fármacos posiblemente sea el microorganismo causante. Una vez que se establezca que el β-lactámico tiene actividad contra el microorganismo causante, por lo general no ofrece ninguna ventaja la continuación del aminoglucósido.

Meningitis. La disponibilidad de las cefalosporinas de tercera generación, sobre todo cefotaxima y ceftriaxona, ha reducido la necesidad del tratamiento con aminoglucósidos en la mayoría de los casos de meningitis, con excepción de las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos resistentes a antibióticos β-lactámicos (p. ej., especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Si es necesario un aminoglucósido, en los adultos, se administra 5 mg de una formulación de gentamicina sin conservadores (o una dosis equivalente de otro aminoglucósido) directamente por vía intratecal o intraventricular una vez al día.

Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal. Los pacientes que presentan peritonitis como resultado de diálisis peritoneal se pueden tratar con un aminoglucósido diluido en el líquido de diálisis a una concentración de 4 a 8 mg/L para gentamicina, netilmicina o tobramicina, o 6 a 12 mg/L para amicacina. La administración intravenosa o intramuscular del fármaco es innecesaria pues el suero y el líquido peritoneal se equilibran con rapidez.

Endocarditis bacteriana. La gentamicina "sinérgica" o en dosis bajas (3 mg/kg/día fraccionados en tres dosis) en combinación con una penicilina o vancomicina se ha recomendado en algunas circunstancias para tratar infecciones debidas a microorganismos grampositivos, principalmente endocarditis bacteriana. La penicilina y la gentamicina en combinación son eficaces en un esquema corto (es decir, dos semanas) para la endocarditis estreptocócica de válvulas

naturales sin complicaciones. En los casos de endocarditis por enterococos se recomienda la administración concomitante de penicilina y gentamicina durante cuatro a seis semanas. Un esquema de gentamicina durante dos semanas o de tobramicina en combinación con nafcilina es eficaz para tratar algunos casos de endocarditis estafilocócica de válvulas tricúspides naturales. En pacientes con endocarditis estafilocócica de la válvula mitral o la aórtica naturales, los riesgos de la administración de aminoglucósidos posiblemente superan las ventajas.

Septicemia. La adición de un aminoglucósido en un esquema empírico se suele recomendar para el paciente febril con granulocitopenia y para la septicemia cuando *P. aeruginosa* es un microorganismo potencial. Estudios más recientes en los que se han utilizado β lactámicos de amplio espectro potentes (p. ej., carbapenems y cefalosporinas antipseudomónicas) no han demostrado ninguna ventaja de añadir un aminoglucósido al esquema, a menos que haya la inquietud de que una infección pueda ser causada por un microorganismo resistente a múltiples microbianos.

Aplicaciones tópicas. La gentamicina se absorbe lentamente cuando se aplica por vía tópica como ungüento y con un poco de mayor rapidez cuando se aplica como crema. Cuando se aplica el antibiótico a zonas extensas de superficie corporal desnuda, como es el caso de pacientes quemados, las concentraciones plasmáticas pueden llegar a 4 μg/ml y 2 a 5% del fármaco puede aparecer en la orina.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos farmacológicos secundarios más importantes y graves del empleo de la gentamicina son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad irreversible. Raras veces se utiliza la administración intratecal o intraventricular porque produce inflamación local.

TOBRAMICINA

La actividad antimicrobiana, las propiedades farmacocinéticas y la toxicidad de la tobramicina son similares a las de la gentamicina. Se puede administrar tobramicina por vía intramuscular o intravenosa o por inhalación. La tobramicina también está disponible en ungüentos y soluciones para uso oftálmico. Las indicaciones para la tobramicina son las mismas que las de la gentamicina. La actividad superior de la tobramicina contra *P. aeruginosa* la convierte en el aminoglucósido preferido para el tratamiento de infecciones graves documentadas o sospechadas de ser causadas por este microorganismo. Por lo general, la tobramicina se utiliza con un antibiótico betalactámico antipseudomónico. En contraste con la gentamicina, la tobramicina muestra actividad deficiente en combinación con penicilina contra muchas cepas de enterococos. La mayor parte de las cepas de *E. faecium* son muy resistentes. La tobramicina es ineficaz contra las micobacterias. Las dosis y las concentraciones séricas son idénticas a las de la gentamicina.

AMICACINA

El espectro de actividad antimicrobiana de la amicacina es el más amplio del grupo. Debido a su resistencia a muchas de las enzimas inactivadoras de aminoglucósido, la amicacina desempeña una función especial en el tratamiento inicial de las infecciones hospitalarias graves por bacilos gramnegativos en las que la resistencia a la gentamicina y la tobramicina se ha convertido en un problema importante. La amicacina tiene actividad contra casi todas las cepas de *Serratia*, *Proteus* y *P. aeruginosa*, así como la mayoría de las cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *E. coli* que son resistentes a la gentamicina y a la tobramicina. La mayor resistencia a la amicacina se observa entre las cepas de *Acinetobacter*, *Providencia* y *Flavobacterium*, así como en cepas de *Pseudomonas* diferentes a *P. aeruginosa*; todos éstos son microorganismos patógenos inusuales. La amicacina tiene menos actividad que la gentamicina contra enterococos y no se debe utilizar para las infecciones por este microorganismo. La amicacina no tiene actividad contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Es activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluidas las cepas resistentes a la estreptomicina y las micobacterias atípicas.

La dosis recomendada de amicacina es 15 mg/kg/día en una sola dosis diaria o fraccionada en dos o tres porciones equivalentes, que deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. El fármaco se absorbe con rapidez tras la inyección intramuscular y las concentraciones máximas en plasma se aproximan a 20 μg/ml después de la inyección de 7.5 mg/kg. La concentración 12 h después de una dosis de 7.5 mg/kg es 5 a 10 μg/ml. Una dosis de 15 mg/kg una vez al día produce concentraciones máximas de 50 a 60 μg/ml y una concentración mínima de < 1 μg/ml. Para el tratamiento de las infecciones micobacterianas se utilizan esquemas de administración de cada tres semanas en dosis de hasta 25 mg/kg. Al igual que con otros aminoglucósidos, la amicacina produce ototoxicidad, hipoacusia y nefrotoxicidad.

NETILMICINA

La netilmicina es similar a la gentamicina y la tobramicina en sus propiedades farmacocinéticas y dosis. Su actividad antibacteriana es amplia contra bacilos gramnegativos aerobios. Al igual que la amicacina, no es metabolizada por la mayor parte de las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos; por consiguiente, puede tener actividad contra determinadas bacterias que son resistentes a la gentamicina (con la excepción de enterococos resistentes). La netilmicina es útil para tratar las infecciones graves debidas a *Enterobacteriaceae* susceptibles y otros bacilos gramnegativos aerobios. La dosis recomendada de netilmicina para las infecciones complicadas de las vías urinarias en adultos es 1.5 a 2 mg/kg cada 12 h. Para otras infecciones sistémicas graves, se administra una dosis diaria total de 4 a 7 mg/kg en una sola dosis o fraccionados en dos a tres dosis. Los niños deben recibir 3 a 7 mg/kg/día fraccionados en dos a tres dosis; los recién nacidos reciben 3.5 a 5 mg/kg/día en una sola dosis diaria. La semivida de eliminación suele ser 2 a 2.5 h en adultos y aumenta con la insuficiencia renal. La netilmicina puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad.

ESTREPTOMICINA

Se utiliza estreptomicina para tratar algunas infecciones infrecuentes por lo general en combinación con otros antimicrobianos. Suele ser menos activa que otros miembros de la clase contra bacilos gramnegativos aerobios.

USOS TERAPÉUTICOS

Endocarditis bacteriana. La combinación de penicilina G (bacteriostática contra enterococos) y estreptomicina es eficaz como tratamiento bactericida de la endocarditis enterocócica. Es preferible la gentamicina en general por su menor toxicidad; asimismo se debe utilizar gentamicina cuando la cepa de enterococo es resistente a la estreptomicina (MIC > 2 mg/ml). Se ha de utilizar estreptomicina en vez de gentamicina cuando la cepa sea resistente a la última y tenga susceptibilidad demostrable a la estreptomicina, la cual puede ocurrir debido a que las enzimas que inactivan a estos dos aminoglucósidos son diferentes.

La estreptomicina se puede administrar mediante inyección intramuscular o por vía intravenosa. La inyección intramuscular puede ser dolorosa, y puede formarse una masa hipersensible y caliente en el lugar de la inyección. La dosis de estreptomicina es 15 mg/kg/día en pacientes con depuración de creatinina de > 80 ml/min. Se suele administrar en una sola dosis diaria de 1 000 mg para la tuberculosis o 500 mg dos veces al día, lo que origina concentraciones séricas máximas de aproximadamente 50 a 60 y 15 a 30 μg/ml y concentraciones mínimas de < 1 y 5 a 10 μg/ml, respectivamente. La dosis diaria total se debe reducir en proporción directa a la reducción de la depuración de la creatinina para depuración de creatinina a más de 30 ml/min (cuadro 54-2).

Tularemia. La estreptomicina (o gentamicina) es el fármaco de elección para tratar la tularemia. La mayoría de los casos responden a la administración de 1 a 2 g (15 a 25 mg/kg) de estreptomicina al día (en dosis fraccionadas) durante 10 a 14 días.

Peste. La estreptomicina es eficaz para tratar todas las formas de peste. La dosis recomendada es 2 g/día fraccionados en dos dosis durante 10 días. La gentamicina probablemente tiene la misma eficacia.

Tuberculosis. La estreptomicina es un fármaco de segunda línea para tratar la tuberculosis activa y la estreptomicina siempre se ha de utilizar en combinación con un mínimo de uno u otros dos fármacos a los cuales sea susceptible la cepa causante. La dosis para pacientes con función renal normal es 15 mg/kg/día mediante una sola inyección intramuscular durante dos a tres meses y luego dos a tres veces por semana a partir de ese momento.

EFECTOS SECUNDARIOS. La estreptomicina se ha reemplazado con gentamicina para casi todas las indicaciones debido a que la toxicidad de esta última es principalmente renal y reversible, en tanto que la de la estreptomicina es vestibular e irreversible. La administración de estreptomicina puede producir disfunción del nervio óptico, incluidos escotomas, que se manifiestan como un aumento del punto ciego. Entre las reacciones tóxicas menos frecuentes a la estreptomicina está la neuritis periférica.

NEOMICINA

La neomicina es un antibiótico de amplio espectro. Los microorganismos susceptibles por lo general son inhibidos con concentraciones ≤ 10 μg/ml. Las especies gramnegativas que son muy sensibles son *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*. Los microorganismos grampositivos que son inhibidos incluyen *S. aureus* y *E. faecalis*. *M. tuberculosis* también es sensible a la neomicina. Las cepas de *P. aeruginosa* son resistentes a la neomicina. Se dispone de sulfato de neomicina para la administración tópica y oral. En la actualidad la neomicina se formula en muchas marcas de cremas, ungüentos y otros productos, sola y en combinación con polimixina, bacitracina, otros antimicrobianos y diversos corticoesteroides. No hay datos de que estos preparados tópicos reduzcan el tiempo necesario para la cicatrización de las heridas o que los que contienen un corticoesteroide sean más eficaces.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. Se utiliza la neomicina ampliamente por vía tópica en diversas infecciones de la piel y las mucosas. La administración oral de neomicina (por lo general en combinación con eritromicina base) se ha utilizado principalmente para la "preparación" del intestino antes de una intervención quirúrgica. Se ha utilizado neomicina y polimixina B para la irrigación de la vejiga a fin de evitar la bacteriuria y la bacteriemia relacionadas con las sondas permanentes. Para este fin, 1 ml de un preparado que contiene 40 ml de neomicina y 200 000 unidades de polimixina B por mililitro se diluyen en 1 L de una solución de cloruro de sodio al 0.9% y se utiliza para la irrigación continua de la vejiga urinaria a través de sistemas de catéteres apropiados. Se irriga la vejiga a una tasa de 1 L cada 24 horas.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN. La neomicina no se absorbe bien en el tubo digestivo y es excretada por el riñón. La administración diaria total de 10 g durante tres días produce una concentración sanguínea inferior a la que se acompaña de toxicidad sistémica cuando la función renal es normal. Alrededor de 97% de una dosis oral de neomicina no se absorbe y es eliminada sin cambio en las heces.

EFECTOS SECUNDARIOS. Las reacciones de hipersensibilidad, principalmente exantemas cutáneos, se presentan en 6 a 8% de los pacientes cuando se aplica la neomicina por vía tópica. Los efectos farmacológicos secundarios más importantes de la neomicina son ototoxicidad y nefrotoxicidad; en consecuencia, el fármaco ya no se comercializa

para administración parenteral. El bloqueo neuromuscular con parálisis respiratoria también ha ocurrido después de la irrigación de heridas o cavidades serosas. Los individuos tratados mediante un esquema posológico de 4 a 6 g/día del fármaco por vía oral a veces presentan un síndrome parecido al esprúe que se caracteriza por diarrea, esteatorrea y azotorrea. También puede ocurrir proliferación de hongos en el intestino.

CANAMICINA

La canamicina es uno de los aminoglucósidos más tóxicos y existen pocas indicaciones para su empleo. No ofrece ventaja terapéutica alguna sobre la estreptomicina o la amicacina y probablemente es más tóxica; cualquiera de las dos se debe utilizar en sustitución, dependiendo de la susceptibilidad de la cepa.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

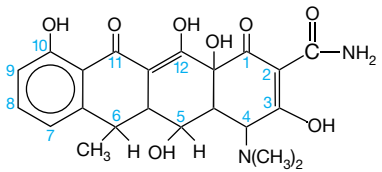
55 capítulo Inhibidores de la síntesis de proteína y antibacterianos diversos

Los antimicrobianos descritos en este capítulo pueden agruparse como sigue:

- *Bacteriostáticos inhibidores de la síntesis de proteínas dirigidos al ribosoma*, como las tetraciclinas y las glicilciclinas, cloranfenicol, macrólidos y cetólidos, lincosamidas (clindamicina), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), oxazolidinonas (linezolida) y aminociclitoles (espectinomicina).
- *Compuestos que actúan en la pared o la membrana celulares*, como polimixinas, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y lipopéptidos (daptomicina).
- *Compuestos diversos* que actúan por distintos mecanismos, con indicaciones limitadas: bacitracina y mupirocina.

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS

Las tetraciclinas son una serie de derivados de una estructura con cuatro anillos básicos que se ejemplifica a continuación con la doxiciclina. Las glicilciclinas son congéneres de la tetraciclina con sustituyentes que les confieren actividad de amplio espectro y actividad contra bacterias que son resistentes a otros antibióticos; la glicilciclina disponible es la tigeciclina.



DOXICICLINA

MECANISMO DE ACCIÓN. Las tetraciclinas y glicilciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al unirse con el ribosoma 30S bacteriano e impedir el acceso del aminoacil tRNA al sitio aceptor (A) en el complejo-mRNA-ribosoma (figura 55-1). Estos fármacos entran a las bacterias gramnegativas por difusión pasiva a través de los conductos formados por las porinas en la membrana celular externa y por transporte activo que bombea a las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos con actividad contra una amplia variedad de bacterias aeróbicas y anaeróbicas, grampositivas y gramnegativas.

La doxiciclina, el miembro más importante de las tetraciclinas, es un fármaco de elección para las enfermedades de transmisión sexual, infecciones por rickettsias, peste, brucelosis, tularemia e infecciones por espiroquetas; también se usa en el tratamiento de las infecciones respiratorias, incluida la neumonía por patógenos atípicos; y para infecciones de la piel y tejidos blandos producidas por cepas adquiridas en la comunidad de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), para el cual también es efectiva la minociclina. Las glicilciclinas tienen actividad contra bacterias resistentes a la primera y segunda generaciones de tetraciclinas.

Estos fármacos son efectivos contra algunos microorganismos como *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*, que son resistentes a los antimicrobianos activos en la pared celular. Las tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas, incluidas *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) y *Treponema pertenue*. La demeclociclina, tetraciclina, minociclina y doxiciclina están disponibles en Estados Unidos para uso sistémico. La resistencia de una bacteria a cualquier miembro de la clase farmacológica puede o no causar resistencia cruzada con otras tetraciclinas. La tigeciclina casi siempre tiene actividad contra organismos susceptibles a tetraciclinas, así como aquéllos con resistencia adquirida a las tetraciclinas.

Las tetraciclinas tienen más actividad intrínseca contra microorganismos grampositivos que gramnegativos, pero con frecuencia existe resistencia cruzada adquirida. Los datos recientes de Estados Unidos sobre la actividad de la tetraci-

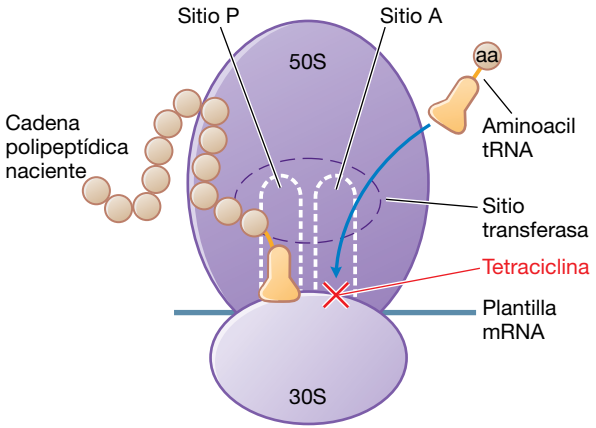


Figura 55-1 *Inhibición de la síntesis proteínica bacteriana por las tetraciclinas*. El mRNA se une con la subunidad 30S del RNA ribosómico bacteriano. El sitio P (peptidilo) de la subunidad de RNA ribosómica 50S contiene la cadena polipeptídica naciente; en condiciones normales, el aminoacil tRNA cargado con el siguiente aminoácido (aa) que se agrega se mueve al sitio A (aceptor), con emparejamiento de bases complementarias entre la secuencia de anticodón de tRNA y la secuencia de codón del mRNA. Las *tetraciclinas* se unen con la subunidad 30S, bloquean la unión de tRNA con el sitio A y, por tanto, inhiben la síntesis de proteínas.

clina y otros fármacos se presentan en el cuadro 55-1. *Bacillus anthracis* y *Listeria monocytogenes* son susceptibles. La doxiciclina y la minociclina pueden tener actividad contra algunos aislados resistentes a la tetraciclina. Por lo general, *Haemophilus influenzae* es susceptible, pero muchas *Enterobacteriaceae* desarrollaron resistencia. Aunque todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, 90% de las cepas de *Burkholderia pseudomallei* (causa de la melioidosis) es sensible. La mayoría de las cepas de *Brucella* también es susceptible. Las tetraciclinas conservan su utilidad para las infecciones causadas por *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Vibrio cholerae* y *V. vulnificus*, e inhiben el crecimiento de *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Pasteurella multocida*. Las tetraciclinas poseen actividad contra muchos microorganismos anaeróbicos y facultativos. La tetraciclina es un fármaco de elección para el tratamiento de la actinomicosis.

En general, la tigeciclina tiene tanta o más actividad *in vitro* contra bacterias que las tetraciclinas, incluidos los microorganismos resistentes a la tetraciclina, en particular los gramnegativos. Existen pocas excepciones en las que otras tetraciclinas tienen mayor actividad contra ciertos patógenos, como *Stenotrophomonas* y *Ureaplasma*.

RESISTENCIA A LAS TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS. La resistencia está mediada casi siempre por plásmidos y a menudo es inducible. Los tres principales mecanismos de resistencia son:

- Decremento de la acumulación de tetraciclina por la disminución de la entrada del antibiótico o por desarrollo de una vía de salida dependiente de energía.
- Síntesis de una proteína de protección ribosómica que desplaza la tetraciclina de su objetivo.
- Desactivación enzimática de las tetraciclinas.

La resistencia cruzada entre las tetraciclinas o la falta de ésta dependen del mecanismo que opere. La resistencia a la tetraciclina causada por un mecanismo de protección ribosómico (*tetM*) produce resistencia cruzada a la doxiciclina y la minociclina, ya que el sitio de acción protegido es el mismo para todas las tetraciclinas. La fracción glicilamido característica de la tigeciclina reduce su afinidad por la mayoría de las bombas de salida, lo que restaura la actividad contra muchos patógenos resistentes a tetraciclina debido a este mecanismo. La unión de las glicilciclinas con los ribosomas también se intensifica, lo que mejora la actividad contra microorganismos con proteínas protectoras de los ribosomas que confieren resistencia a otras tetraciclinas.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La absorción de la mayor parte de las tetraciclinas después de la administración oral es incompleta. El porcentaje del fármaco no absorbido se eleva conforme aumenta la dosis. La tigeciclina sólo está disponible para administración parenteral. La ingestión concurrente de cationes divalentes y trivalentes (p. ej., Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, $Fe^{2+/3+}$ y Zn^{2+}) afecta la absorción. Por tanto, los lácteos, antiácidos, gel de hidróxido de aluminio; las sales de calcio, magnesio, hierro o cinc; el subsalicilato de bismuto y los complementos dietéticos de Fe y Zn interfieren con la absorción de las tetraciclinas. Después de una dosis oral única, la concentración plasmática máxima se alcanza en 2 a 4 h. La semivida de estos fármacos varía entre 6 y 12 h, y muchas veces se administran dos a cuatro veces al día. La absorción de la

Cuadro 55-1

Actividad de algunos antibióticos contra patógenos grampositivos clave.

	CONCENTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS REQUERIDA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO DEL 90% DE LOS AISLADOS, μg/ml (% SUSCEPTIBLE CON CONCENTRACIONES DEL FÁRMACO ALCANZABLES EN CLÍNICA)						
	Streptococcus pyogenes	*Streptococcus pneumoniae*		*Staphylococcus aureus*		*Enterococcus faecalis*	*Enterococcus faecium*
		PCNS	PCNR	MSSA	MRSA		
Tetraciclina	4 (89.7)	≤ 2 (94.6)	> 8 (36.7)	≤ 2 (95.7)	≤ 2 (93.4)	> 8 (24.6)	> 8 (58.7)
Tigeciclina	≤ 0.03 (100)	≤ 0.03 (NR)	≤ 0.03 (NR)	0.25 (100)	0.25 (99.9)	0.25 (99.9)	0.12 (NR)
Eritromicina	1 (89.7)	> 2 (87.3)	> 2 (17.2)	> 2 (70.8)	> 2 (6.1)	> 2 (9.1)	> 2 (3.0)
Clindamicina	≤ 0.25 (97.7)	≤ 0.25 (97.1)	> 2 (44.4)	≤ 0.25 (94.6)	> 2 (57.9)	NA	NA
Quinupristina/ dalfopristina	≤ 0.12 (100)	0.5 (99)	0.5 (100)	0.25 (100)	0.5 (100)	8 (3.9)	2 (92.6)
Linezolida	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (99.9)	2 (99.9)	2 (99.9)	2 (98.0)
Vancomicina	0.25 (100)	≤ 1 (100)	≤ 1 (100)	1 (99.9)	1 (99.9)	2 (94.5)	> 16 (26.6)
Daptomicina	0.06 (100)	0.12 (NA)	0.12 (NA)	0.25 (100)	0.5 (100)	2 (100)	4 (100)

PCNS, susceptible a penicilina; PCNR, resistente a penicilina; MSSA, Staphylococcus aureus *susceptible a meticilina; MRSA,* Staphylococcus aureus *resistente a meticilina; NR, no reportado; NA, no aplicable.*
Las cifras son concentraciones farmacológicas, en μg/ml, necesarias para inhibir el crecimiento de 90% de los aislados de ese microorganismo. Abajo entre paréntesis aparece el porcentaje de aislados inhibidos con concentraciones farmacológicas útiles en clínica.
Fuentes: Gales A.C., Sader H.S., Fritsche T.R. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008;60:421-427 y Critchley I.A., Blosser-Middleton R.S., Jones M.E. et al. Antimicrob Agents Chemother, 2003;47:1689-1693.

demeclociclina también es incompleta, pero puede administrarse en dosis diarias más bajas porque su $t_{½}$ de 16 h produce concentraciones plasmáticas efectivas durante 24 a 48 horas.

Las dosis orales de doxiciclina y minociclina se absorben bien (90 a 100%) y su semivida es de 16 a 18 h; puede administrarse con menor frecuencia y en dosis más bajas que la tetraciclina o la demeclociclina. Las concentraciones plasmáticas de la doxiciclina son equivalentes cuando se administra por vía oral o parenteral. Los alimentos, incluidos los lácteos, no interfieren con la absorción de la doxiciclina y la minociclina.

Las tetraciclinas se distribuyen de manera amplia en todo el cuerpo, incluidas la orina y la próstata. Se acumulan en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea, así como en el hueso, dentina y esmalte de los dientes que no han hecho erupción. La tigeciclina se distribuye de manera rápida y extensa en los tejidos, con un volumen de distribución aparente de 7 a 10 L/kg. No es necesaria la inflamación de las meninges para el paso de las tetraciclinas al líquido cefalorraquídeo. Las tetraciclinas cruzan la placenta y entran a la circulación fetal y el líquido amniótico. En la leche materna alcanza concentraciones relativamente altas.

Con excepción por la doxiciclina, la mayoría de las tetraciclinas se elimina sobre todo por vía renal, aunque también se concentra en el hígado, se excreta en la bilis y se reabsorbe de manera parcial a la circulación enterohepática. Se eliminan cantidades comparables de tetraciclina (es decir, 20 a 60%) en la orina después de la administración oral o intravenosa. La doxiciclina se excreta en su mayor parte sin cambios, en la bilis y la orina, la tigeciclina se elimina sin cambios junto con una pequeña cantidad de metabolitos glucuronidados y la minociclina se somete a metabolismo hepático extenso antes de su excreción. No es necesario ajustar la dosis de estos fármacos en pacientes con disfunción renal. Sólo hay recomendaciones para ajuste posológico específico para tigeciclina en sujetos con enfermedad hepática. Existe cierta evidencia de interacciones farmacológicas entre doxiciclina y compuestos inductores de enzimas hepáticas, como fenitoína y rifampicina, pero no para minociclina o tigeciclina.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS

Las tetraciclinas se han usado de manera extensa para tratar enfermedades infecciosas y como aditivo en los alimentos animales para facilitar el crecimiento (un empleo que quizá contribuya al desarrollo de resistencia bacteriana). Los fármacos conservan su utilidad como tratamiento de primera línea para las infecciones por rickettsias, micoplasmas y clamidias. Las glicilciclinas han restaurado gran parte de la actividad antibacteriana perdida de las tetraciclinas a causa de la resistencia y pueden usarse para diversas infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas.

La dosis oral de tetraciclina varía de 1 a 2 g/día en adultos. Los niños mayores de ocho años deben recibir 25 a 50 mg/kg al día divididos en cuatro tomas. El pH bajo de la tetraciclina, pero no de la doxiciclina o minociclina, siempre provoca flebitis si se infunde en una vena periférica. La dosis oral o intravenosa de doxiciclina para adultos es de 100 mg cada 12 h el primer día y luego 50 mg cada 12 h, 100 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día cuando se trata de una infección grave; para los niños mayores de ocho años, la dosis es de 4 a 5 mg/kg al día dividida en dos aplicaciones el primer día, luego 2 a 2.5 mg/kg una o dos veces al día. La dosis inicial de minociclina para adultos es de 200 mg por vía oral o intravenosa, seguida de 100 mg cada 12 h; para los niños, la dosis inicial es de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg cada 12 h. La tigeciclina se administra por vía intravenosa a los adultos en dosis de impregnación de 100 mg, seguida por 50 mg cada 12 h. Para pacientes con daño hepático grave, la dosis de impregnación debe ir seguida de una dosis de mantenimiento menor, de 25 mg cada 12 h. No hay datos posológicos para tigeciclina en pediatría.

Las tetraciclinas no deben administrarse por vía intramuscular debido a la irritación local y la absorción deficiente. La molestia gastrointestinal, náusea y vómito pueden reducirse al mínimo si se administran las tetraciclinas con alimentos. Por lo general, la administración oral de las tetraciclinas debe hacerse 2 h antes o 2 h después de la administración de cualesquiera de los compuestos mencionados antes. La colestiramina y colestipol también se unen con las tetraciclinas orales e interfieren con la absorción del antibiótico.

Infecciones respiratorias. La doxiciclina tiene actividad adecuada contra *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae*, y excelente actividad contra patógenos atípicos como *Mycoplasma* y *Chlamydophilia pneumoniae*. La tigeciclina tiene efectividad demostrada como fármaco único en adultos hospitalizados con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos. La tigeciclina está aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejido blando. Se han empleado dosis bajas de tetraciclina para tratar el acné (250 mg por vía oral dos veces al día).

Infecciones intraabdominales. La resistencia entre las *Enterobacteriaceae* y los anaerobios gramnegativos limita la utilidad de las tetraciclinas para las infecciones intraabdominales. Sin embargo, la tigeciclina tiene actividad excelente contra estos patógenos y *Enterococcus*.

Infecciones gastrointestinales (GI). El tratamiento con tetraciclinas es a menudo inefectivo en infecciones causadas por *Shigella*, *Salmonella* u otras enterobacterias a causa de las cepas resistentes al fármaco. La resistencia limita la utilidad de las tetraciclinas para la diarrea del viajero. La doxiciclina (300 mg como dosis única) es efectiva para reducir el volumen fecal y erradicar *V. cholerae* de las heces en 48 h. Algunas cepas de *V. cholerae* son resistentes a las tetraciclinas.

Enfermedades de transmisión sexual. La doxiciclina ya no se recomienda para infecciones gonocócicas. *Chlamydia trachomatis* coexiste muchas veces con la enfermedad pélvica inflamatoria aguda. Se recomienda la doxiciclina, 100 mg por vía intravenosa dos veces al día, al menos 48 h después de la mejoría clínica sustancial, seguida por el tratamiento oral en la misma dosis para completar un curso de 14 días. La epididimitis aguda se debe a la infección con *C. trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en varones menores de 35 años de edad. Los regímenes efectivos incluyen una sola inyección de ceftriaxona (250 mg) más doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días. Las parejas sexuales también deben recibir tratamiento. La doxiciclina (100 mg dos veces al día por 21 días) es tratamiento de primera línea para el linfogranuloma venéreo. En ausencia de embarazo, las personas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis primaria, secundaria o latente pueden tratarse con un régimen de tetraciclina, como doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día por dos semanas. Las tetraciclinas no deben usarse en el tratamiento de la neurosífilis.

Infecciones por rickettsias. Las tetraciclinas salvan la vida cuando hay infecciones por rickettsias, incluida la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, tifo epidémico recidivante (enfermedad de Brill), tifo murino, tifo de los matorrales, rickettsiosis exantemática y fiebre Q. La mejoría clínica es evidente con frecuencia 24 h después de iniciar el tratamiento. La doxiciclina es el fármaco de elección para el tratamiento de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en adultos y niños, incluidos los menores de nueve años, en los que el riesgo de manchas de los dientes permanentes queda rebasado por la gravedad de esta infección que puede ser letal.

Carbunco. La doxiciclina, 100 mg cada 12 h (2.2 mg/kg cada 12 h para niños con peso < 45 kg), está indicada para la prevención o tratamiento del carbunco. Debe usarse combinada con otro fármaco cuando se trate la infección por inhalación o GI. La duración recomendada del tratamiento es de 60 días para exposiciones bioterroristas.

Aplicación local. Con excepción del uso local en los ojos, no se recomienda el empleo tópico de las tetraciclinas. La minociclina en microesferas de liberación sostenida se utiliza en odontología.

Otras infecciones. Las tetraciclinas combinadas con rifampicina o estreptomicina son efectivas para las infecciones agudas o crónicas causadas por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus*. Aunque es preferible la estreptomicina, las tetraciclinas también son efectivas en la tularemia. Si bien la actinomicosis responde más a la penicilina G, el tratamiento con tetraciclina puede ser exitoso. La minociclina es una alternativa para el tratamiento de la nocardiosis, pero debe administrarse una sulfonamida al mismo tiempo. La frambesia y la fiebre recidivante responden de manera favorable a las tetraciclinas. Éstas son útiles en el tratamiento agudo y la profilaxis de la leptospirosis (*Leptospira spp*.). Las especies de *Borrelia*, incluidas *B. recurrentis* (fiebre recidivante) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), responden al tratamiento con una tetraciclina. Esta clase de fármacos se han usado en el tratamiento de infecciones micobacterianas atípicas por microorganismos susceptibles, entre ellos *Mycobacterium marinum*.

EFECTOS SECUNDARIOS

Gastrointestinales. Todas las tetraciclinas pueden causar irritación GI, más frecuente después de la administración oral. La tolerabilidad mejora si se administran con alimentos, pero las tetraciclinas no deben tomarse junto con lácteos o antiácidos. La tetraciclina se ha relacionado con esofagitis, úlceras esofágicas y pancreatitis. La *colitis seudomembranosa provocada por crecimiento excesivo de* Clostridium difficile *es una complicación que puede poner en peligro la vida.*

Fotosensibilidad. La demeclociclina, doxiciclina y, en menor medida, otras tetraciclinas y glicilciclinas pueden precipitar reacciones de fotosensibilidad en personas tratadas expuestas a la luz solar.

Toxicidad hepática. Se ha desarrollado toxicidad hepática en pacientes con insuficiencia renal que reciben ≥ 2 g del fármaco al día por vía parenteral, pero este efecto también ocurre cuando se administran grandes cantidades por vía oral. Las embarazadas tienen una susceptibilidad particular.

Toxicidad renal. Las tetraciclinas pueden agravar la hiperazoemia en pacientes con insuficiencia renal por sus efectos catabólicos. La doxiciclina, minociclina y tigeciclina tienen menos efectos colaterales renales que otras tetraciclinas. Se ha observado diabetes insípida nefrógena en algunos sujetos que reciben demeclociclina y este fenómeno se ha aprovechado para el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (capítulo 25). Se han notificado casos de síndrome de Fanconi en individuos que ingirieron tetraciclina caducada, quizá por los efectos tóxicos en los túbulos renales proximales.

Efectos en los dientes. Los niños tratados con tetraciclina o glicilciclina pueden experimentar una coloración parda permanente en los dientes. La duración del tratamiento parece menos importante que la cantidad total de antibiótico utilizada. El riesgo es mayor cuando se administra una tetraciclina a lactantes antes de la primera dentición, pero puede ocurrir si se administra entre los dos meses y cinco años de edad, cuando estos dientes se hallan en proceso de calcificación. El tratamiento de mujeres embarazadas con tetraciclinas puede causar coloración anormal de los dientes de sus hijos.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las tetraciclinas se depositan en el esqueleto durante la gestación y durante toda la infancia, y pueden aminorar el crecimiento óseo en lactantes prematuros. Esto es fácil de revertir si el periodo de exposición al fármaco es corto. La tromboflebitis es frecuente después de la administración intravenosa. Este efecto irritante de las tetraciclinas se ha usado con fines terapéuticos en pacientes con derrames pleurales malignos. El tratamiento prolongado con tetraciclinas puede ocasionar leucocitosis, atipias linfocíticas, granulación tóxica de los granulocitos y púrpura trombocitopénica. Las tetraciclinas pueden elevar la presión intracraneal (seudotumor cerebral) en lactantes jóvenes, incluso cuando se administran en las dosis terapéuticas habituales. Los pacientes que reciben minociclina pueden experimentar toxicidad vestibular, manifestada por mareo, ataxia, náusea y vómito. Los síntomas surgen poco después de la primera dosis y casi siempre desaparecen 24 a 48 h luego de suspender el fármaco. Existen varias reacciones cutáneas raras que pueden aparecer después de usar cualquier tetraciclina. Entre las reacciones alérgicas más graves se encuentran el angioedema y la anafilaxia; las reacciones anafilactoides pueden activarse incluso después de la administración oral. Otras reacciones de hipersensibilidad son ardor ocular, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginitis. Es posible que haya fiebre de intensidad variable y eosinofilia cuando se emplean estos fármacos. También hay informes de asma. La sensibilización cruzada entre las tetraciclinas es frecuente.

CLORANFENICOL

El cloranfenicol puede producir discrasias sanguíneas graves y letales; por consiguiente, el fármaco se reserva ahora para el tratamiento de infecciones que ponen en peligro la vida de pacientes que no pueden tomar fármacos alternativos más seguros a causa de resistencia o alergia.

MECANISMOS DE ACCIÓN. El cloranfenicol inhibe la síntesis proteínica de las bacterias y, en menor medida, de las células eucariotas. El cloranfenicol actúa sobre todo mediante la unión reversible con la subunidad

ribosómica 50S (cerca del sitio de unión para los antibióticos macrólidos y clindamicina). El fármaco previene la unión del extremo del aminoacil tRNA que tiene el aminoácido con el sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50S. Se impide la interacción entre la peptidiltransferasa y su sustrato aminoácido y se inhibe la formación del enlace peptídico (figura 55-2).

El cloranfenicol también suprime la síntesis proteínica mitocondrial en las células de mamíferos, quizá porque los ribosomas mitocondriales se asemejan a los bacterianos (ambos son 70S); las células eritropoyéticas son muy sensibles.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. El cloranfenicol es bacteriostático contra la mayoría de las especies, aunque puede ser bactericida contra *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *S. pneumoniae*. Inhibe a muchas bacterias gramnegativas y la mayor parte de las anaeróbicas *in vitro*. Las cepas de *S. aureus* tienden a ser menos susceptibles. El cloranfenicol posee actividad contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Rickettsia*. Las *Enterobacteriaceae* tienen sensibilidad variable al cloranfenicol. *P. aeruginosa* es resistente, aun a concentraciones muy altas de cloranfenicol. Las cepas de *V. cholerae* todavía son muy susceptibles al cloranfenicol. Las cepas prevalentes de *Shigella* y *Salmonella* son resistentes a múltiples fármacos, incluido el cloranfenicol.

RESISTENCIA AL CLORANFENICOL. La resistencia al cloranfenicol casi siempre se debe a una acetiltransferasa codificada por un plásmido que desactiva al fármaco. La resistencia también puede ser resultado del descenso de la permeabilidad y mutación ribosómica.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. El cloranfenicol se absorbe con rapidez desde el tubo digestivo. Para uso parenteral, el succinato de cloranfenicol es un profármaco que se hidroliza *in vivo* por acción de esterasas para producir cloranfenicol. El succinato de cloranfenicol se elimina con rapidez del plasma por vía renal; esto reduce la biodisponibilidad general del fármaco porque hasta 30% de la dosis puede excretarse antes de la hidrólisis. La función renal deficiente en el recién nacido y otros estados de insuficiencia renal elevan las concentraciones plasmáticas del succinato de cloranfenicol. Se ha observado disminución de la actividad de esterasa en el plasma de recién nacidos y lactantes, lo cual prolonga el tiempo hasta la concentración máxima del cloranfenicol activo (hasta 4 h) y extiende el periodo en el que puede ocurrir la eliminación renal del succinato de cloranfenicol.

El cloranfenicol tiene una distribución amplia en los líquidos corporales y alcanza con facilidad las concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*). En realidad, el fármaco puede acumularse en el cerebro. El cloranfenicol se encuentra en la bilis, leche y líquido amniótico. También se encuentra en el humor acuoso

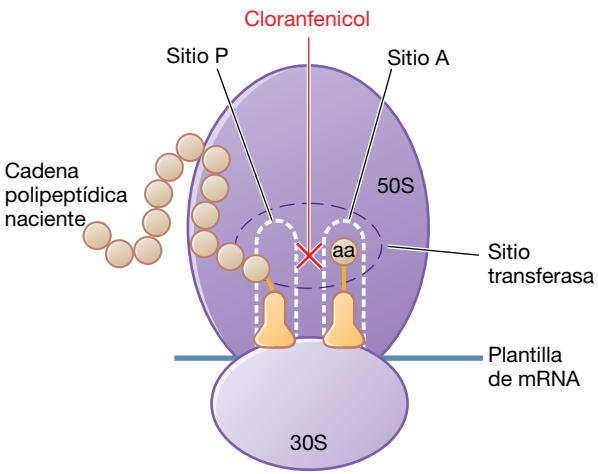


Figura 55-2 *Inhibición de la síntesis bacteriana de proteínas por cloranfenicol.* Éste se une con la subunidad ribosómica 50S en el sitio peptidiltransferasa, lo que inhibe la transpeptidación. El cloranfenicol se une cerca del sitio de acción de la clindamicina y los antibióticos macrólidos. Estos compuestos interfieren con la unión de cloranfenicol y por tanto pueden hacerlo también con las acciones mutuas si se administran al mismo tiempo. Véase la figura 55-1 para obtener información adicional.

después de inyección subconjuntival. La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático hasta el glucurónido inactivo. El metabolito y el cloranfenicol se excretan en la orina. Los pacientes con disfunción hepática tienen menor capacidad para esta eliminación metabólica y es preciso ajustar la dosis. Cerca de 50% del cloranfenicol está unido con proteínas plasmáticas; esta unión se reduce en sujetos cirróticos y recién nacidos. La insuficiencia renal y la hemodiálisis no alteran de manera significativa la semivida, por lo que no suele ser necesario ajustar la dosis. Sin embargo, si la dosis de cloranfenicol se redujo por la presencia de cirrosis, la eliminación por hemodiálisis puede ser significativa. Este efecto puede reducirse al mínimo con la administración del fármaco al final de la hemodiálisis. La variabilidad en el metabolismo y farmacocinética del cloranfenicol en recién nacidos, lactantes y niños exige vigilancia de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. *El tratamiento con cloranfenicol debe limitarse a las infecciones en las que los beneficios del fármaco rebasen los riesgos de toxicidad. Cuando se dispone de otros antimicrobianos con la misma efectividad y menor toxicidad, deben utilizarse en lugar del cloranfenicol.*

Fiebre tifoidea. Las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas son los fármacos de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea. La dosis de adulto del cloranfenicol en este caso es de 1 g cada 6 h durante cuatro semanas.

Meningitis bacteriana. El cloranfenicol es todavía una alternativa para el tratamiento de la meningitis causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* en pacientes con alergia grave a los lactámicos β y en los países en vías de desarrollo. La dosis diaria total para niños debe ser de 50 mg/kg de peso corporal, dividida en cuatro dosis iguales administradas cada 6 h por vía intravenosa.

Enfermedades por rickettsias. Por lo general, las tetraciclinas son los fármacos preferibles para el tratamiento de las rickettsiosis. Sin embargo, en individuos alérgicos a estos fármacos, en aquéllos con disfunción renal, en embarazadas y en niños menores de ocho años de edad que requieren cursos terapéuticos prolongados o repetidos, el cloranfenicol puede ser el compuesto de elección. La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas; el tifo epidémico, murino, de los matorrales y recidivante, y la fiebre Q responden bien al cloranfenicol. Para los adultos y niños con estas enfermedades se recomienda una dosis diaria de 50 mg/kg/día dividida en cuatro dosis cada 6 h. El tratamiento debe continuarse hasta que las condiciones generales del paciente mejoren y permanezca afebril durante 24 a 48 h.

EFECTOS SECUNDARIOS. El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial interna, parece que por inhibición de la peptidiltransferasa ribosómica. Gran parte de la toxicidad observada con este fármaco puede atribuirse a estos efectos.

Reacciones de hipersensibilidad. La hipersensibilidad al cloranfenicol puede causar exantemas. Es posible que al mismo tiempo haya fiebre o que ésta sea la única manifestación. El angioedema es una complicación rara. Son posibles reacciones de Jarisch-Herxheimer después de instituir el tratamiento con cloranfenicol para sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea.

Toxicidad hemática. El cloranfenicol afecta al sistema hematopoyético de dos maneras: la toxicidad relacionada con la dosis se manifiesta como anemia, leucopenia o trombocitopenia, y una reacción idiosincrática se presenta en la forma de anemia aplásica, que en muchos casos conduce a pancitopenia letal. Esta última es más frecuente en personas que reciben tratamiento prolongado, en particular las expuestas al fármaco en más de una ocasión. Aunque la incidencia de la reacción es baja, ~ 1 en ≥ 30 000 cursos terapéuticos, la mortalidad es alta cuando la aplasia de la médula ósea es completa, y existe una incidencia elevada de leucemia aguda entre los enfermos que se recuperan. La anemia aplásica representa ~ 70% de los casos de discrasias sanguíneas ocasionadas por cloranfenicol; la anemia hipoplásica, agranulocitosis y trombocitopenia representan el resto. El mecanismo propuesto implica la conversión del grupo nitro en un intermediario tóxico por acción de las bacterias intestinales.

El riesgo de anemia aplásica no es contraindicación para el uso de cloranfenicol en situaciones en las que puede salvar la vida. Sin embargo, el fármaco nunca debe emplearse en situaciones indefinidas ni en enfermedades que pueden tratarse de manera fácil, segura y efectiva con otros antimicrobianos.

Es probable que la supresión eritroide reversible relacionada con la dosis sea reflejo de una acción inhibidora del cloranfenicol en la síntesis proteínica mitocondrial en los precursores eritroides, lo que a su vez afecta la incorporación de hierro al hem. Siempre hay supresión de la médula ósea cuando la concentración plasmática es ≥ 25 μg/ml y ocurre con el uso de grandes dosis de cloranfenicol, tratamiento prolongado o ambos. La supresión medular dependiente de la dosis puede evolucionar hasta la aplasia letal si se continúa el fármaco, pero la mayoría de los casos de aplasia medular se desarrolla sin que haya antes supresión medular relacionada con la dosis.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Luego de la administración oral de cloranfenicol puede haber náusea, vómito, sabor desagradable, diarrea e irritación perineal. Rara vez existe visión borrosa y parestesias digitales. Los tejidos con una tasa elevada de consumo de oxígeno (p. ej., corazón, cerebro) son muy susceptibles a los efectos del cloranfenicol en las enzimas mitocondriales.

Los recién nacidos, en especial si son prematuros, pueden desarrollar un trastorno grave llamado *síndrome del lactante gris*, si se exponen a dosis excesivas de cloranfenicol. Este síndrome comienza por lo regular dos a nueve días después de iniciar el tratamiento. En las primeras 24 h se observan vómito, renuencia a succionar, respiración rápida e irregular, distensión abdominal, periodos de cianosis y evacuaciones de heces verdes y flojas. En las 24 h siguientes, los recién nacidos adquieren una coloración gris cenicienta, además de tornarse flácidos e hipotérmicos. Hay notificaciones de un "síndrome gris" similar en adultos con sobredosis accidentales del fármaco. La muerte sobreviene en ~ 40% de los pacientes en los dos días siguientes a los primeros síntomas. Los que se recuperan casi nunca muestran secuelas. Hay dos mecanismos que parecen provocar la toxicidad por cloranfenicol en los recién nacidos: 1) una deficiencia del desarrollo en la glucuronil transferasa, enzima hepática que metaboliza el cloranfenicol; y 2) una excreción renal inadecuada del fármaco no conjugado. Al inicio del síndrome clínico, las más de las veces las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol son mayores de 100 μg/ml y pueden ser de tan sólo 75 μg/ml. Los niños ≤ 2 semanas de edad deben recibir cloranfenicol en dosis diarias no mayores de 25 mg/kg de peso corporal; después de esta edad, los lactantes de término pueden recibir cantidades diarias hasta de 50 mg/kg.

Interacciones farmacológicas. El cloranfenicol inhibe las enzimas CYP hepáticas, por lo que prolonga la semivida de los fármacos que se metabolizan mediante este sistema. Se han publicado casos de toxicidad grave y muerte por falta de identificación de tales efectos. La administración concurrente de fenobarbital o rifampicina, inductores potentes de enzimas CYP, acorta la semivida del antibiótico y puede generar concentraciones subterapéuticas.

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

Los macrólidos y los cetólidos son efectivos en el tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por los patógenos frecuentes de la neumonía adquirida en la comunidad. Salvo la azitromicina, todos tienen interacciones farmacológicas importantes porque inhiben las enzimas CYP hepáticas.

El capítulo 55 de la obra mayor incluye una descripción más completa de los datos de estructura y actividad de estos compuestos. Los *antibióticos macrólidos* contienen un anillo lactona de múltiples elementos con el cual se unen uno o más desoxi azúcares. Las ligeras modificaciones estructurales (p. ej., en la *claritromicina* y la *azitromicina*) mejoran la estabilidad ácida y la penetración tisular, lo que amplía el espectro de su actividad. Los *cetólidos* son sistemas anulares similares con múltiples integrantes, pero con distintos sustituyentes. La *telitromicina* es el único cetólico aprobado hoy en día en Estados Unidos. Difiere de la eritromicina en que un grupo 3-ceto sustituye a la α-L-cladinosa del anillo macrólido de 14 elementos y existe un carbamato sustituido en C11-C12. Estas modificaciones hacen que los cetólidos sean menos susceptibles a los mecanismos de resistencia mediados por metilasa (*erm*) y mediados por expulsión (*mef* o *msr*). Por tanto, los cetólidos tienen actividad contra muchas cepas grampositivas resistentes a los macrólidos.

MECANISMO DE ACCIÓN. Los antibióticos macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteína mediante la unión reversible con las subunidades ribosómicas 50S de los microorganismos sensibles (figura 55-3), en o muy cerca del sitio para unión del cloranfenicol (figura 55-2). La eritromicina no inhibe por sí misma la formación del enlace peptídico, sino que inhibe el paso de translocación en el que una molécula de peptidil-tRNA recién formada se mueve del sitio aceptor en el ribosoma al sitio donador de peptidilo. Las bacterias grampositivas acumulan ~ 100 veces más eritromicina que las gramnegativas. Los cetólidos y los macrólidos tienen el mismo sitio de acción en el ribosoma.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La eritromicina casi siempre es bacteriostática, pero puede ser bactericida en altas concentraciones contra patógenos susceptibles. El antibiótico tiene mayor actividad *in vitro* contra cocos y bacilos aeróbicos grampositivos (cuadro 55-1). La resistencia a macrólidos entre *S. pneumoniae* coexiste a menudo con la resistencia a la penicilina. Los estafilococos no tienen sensibilidad confiable a eritromicina. Las cepas de *S. aureus* resistentes a macrólidos pueden tener resistencia cruzada a clindamicina y estreptogramina B (quinupristina). Los bacilos grampositivos también son sensibles a eritromicina, incluidos *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* y *L. monocytogenes*. La eritromicina es inactiva contra la mayor parte de los bacilos entéricos aeróbicos gramnegativos. Tiene escasa actividad *in vitro* contra *H. influenzae* y *N. meningitidis* y actividad adecuada contra casi todas las cepas de *N. gonorrhoeae*. También se observa actividad antibacteriana útil contra *P. multocida*, *Borrelia spp*. y *Bordetella pertussis*. Es frecuente la resistencia de *B. fragilis*. Por lo general, los macrólidos tienen actividad contra *C. jejuni*. La eritromicina ejerce actividad contra *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La mayoría de las cepas de *C. trachomatis* se inhibe con eritromicina. Algunas de las micobacterias atípicas son sensibles a la eritromicina *in vitro*.

La claritromicina es un poco más potente que la eritromicina contra cepas sensibles de estreptococos y estafilococos, y posee actividad menor contra *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. La claritromicina y la azitromicina tienen actividad apropiada contra *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia spp*., *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* y *H. pylori*. La azitromicina y la claritromicina tienen actividad intensa contra *Mycobacterium avium-intracellulare*, así como contra algunos protozoarios (p. ej., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium spp*.). La claritromicina muestra adecuada actividad contra *Mycobacterium leprae*. El espectro de actividad de la telitromicina es similar

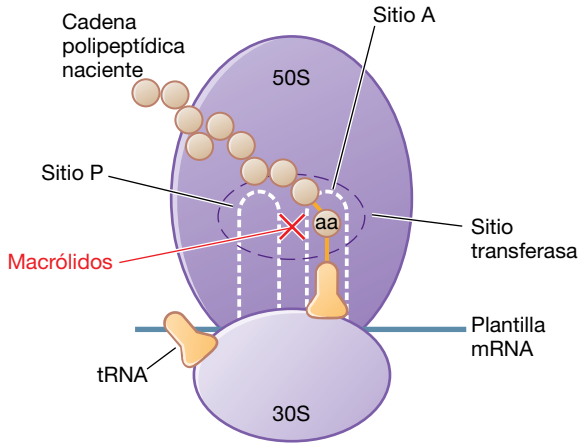


Figura 55-3 *Inhibición de la síntesis bacteriana de proteínas por eritromicina, claritromicina y azitromicina.* Los antibióticos macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión reversible con las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. Al parecer, la eritromicina inhibe el paso de translocación, por lo que la cadena peptídica naciente que se encuentra temporalmente en el sitio A no se mueve al sitio P, o donador. Otra posibilidad es que los macrólidos se unan e induzcan un cambio en la conformación que termina la síntesis de proteína por interferencia indirecta con la transpeptidación y la translocación. *Véase* la figura 55-1 para obtener información adicional.

al de la claritromicina y la azitromicina. La capacidad de la telitromicina para soportar muchos mecanismos de resistencia de macrólidos incrementa su actividad contra *S. pneumoniae* y *S. aureus* resistentes a macrólidos.

RESISTENCIA A MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS. La resistencia a macrólidos se debe las más de las veces a uno de cuatro mecanismos:

- Salida del fármaco por un mecanismo de bomba activa.
- Protección ribosómica por síntesis inducible o constitutiva de enzimas metilasa que modifican el sitio de acción en el ribosoma y reducen la unión del fármaco.
- Hidrólisis de macrólidos mediante esterasas producidas por *Enterobacteriaceae*.
- Mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosómica 50S (en *Bacillus subtilis*, *Campylobacter spp*., micobacterias y cocos grampositivos).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Absorción. La eritromicina base se absorbe de manera incompleta, pero adecuada, en la parte proximal del intestino delgado. Dado que el ácido gástrico la desactiva, se administra en la forma de tabletas con cubierta entérica, ya que las cápsulas que contienen microesferas con cubierta entérica pueden disolverse en el duodeno; también se administra como éster. Los alimentos retrasan su absorción. Los ésteres de eritromicina base (p. ej., estearato, estolato y etilsuccinato) tienen mejor estabilidad en el ácido y su absorción se altera menos con el alimento. Una sola dosis oral de 250 mg de estolato de eritromicina produce concentraciones séricas máximas ~ 1.5 μg/ml después de 2 h.

La claritromicina se absorbe a partir del tubo digestivo después de la administración oral, pero el metabolismo hepático de primer paso reduce su biodisponibilidad de 50 a 55%. Las concentraciones máximas se alcanzan ~ 2 h después de la administración. La claritromicina puede administrarse con o sin alimento, pero la forma de liberación extendida, que se administra por lo regular una vez al día en dosis de 1 g, debe suministrarse con alimento para mejorar la biodisponibilidad. La azitromicina oral se absorbe con rapidez y se distribuye en todo el cuerpo, salvo el cerebro y el CSF. La azitromicina no debe administrarse con alimento. También puede administrarse por vía intravenosa, lo que genera concentraciones plasmáticas de 3 a 4 μg/ml después de una infusión de 500 mg por 1 h. La telitromicina está formulada como tableta de 400 mg para administración oral. No se dispone de presentación parenteral. Se absorbe bien y su biodisponibilidad es ~ 60%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 30 min a cuatro horas.

Distribución. La eritromicina se difunde con facilidad hacia los líquidos intracelulares y alcanza actividad antibacteriana en todos los sitios, con excepción del cerebro y el CSF. Las concentraciones en el exudado del oído medio pueden ser insuficientes para el tratamiento de la otitis media por *H. influenzae*. La unión con proteínas es ~ 70 a 80% para la eritromicina base y aún más alta para el estolato. La eritromicina cruza la placenta y la concentración farmacológica en el plasma fetal es ~ 5 a 20% de la concentración en el plasma materno. La concentración en la leche materna es 50% de la sérica.

La claritromicina y su metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, alcanzan altas concentraciones intracelulares en todo el cuerpo, incluido el oído medio. Las propiedades farmacocinéticas únicas de la azitromicina incluyen extensa distribución tisular y concentraciones elevadas en las células (incluidos fagocitos), lo que produce concentraciones mucho más altas en los tejidos o secreciones, en comparación con las concentraciones séricas simultáneas. La telitromicina penetra bien en la mayor parte de los tejidos, alcanza concentraciones ~ 2 veces mayores y ≥ 10 veces mayores que las plasmáticas. La telitromicina se concentra en los macrófagos y los leucocitos, en los que se mantienen cifras de 40 μg/ml (500 veces la concentración plasmática) 24 h después de la administración.

Eliminación. Sólo 2 a 5% de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa en la orina; este valor es de 12 a 15% después de la infusión intravenosa. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en la bilis. La semivida sérica de la eritromicina es ~ 1.6 h. Aunque la $t_{½}$ se prolonga en pacientes anúricos, no siempre se recomienda reducir la dosis en sujetos con insuficiencia renal. El fármaco no se elimina de manera significativa mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

La claritromicina se metaboliza en el hígado hasta varios metabolitos; el metabolito 14-hidroxi activo es el principal. Las vías metabólicas primarias son la *N*-desmetilación oxidativa y la hidroxilación en la posición 14. La semivida de eliminación es de 3 a 7 h para claritromicina y de 5 a 9 h para la 14-hidroxiclaritromicina. El metabolismo es saturable, lo que hace que la farmacocinética no sea lineal; la semivida se prolonga con las dosis más altas. La cantidad de claritromicina que se excreta sin cambios en la orina varía de 20 a 40%, según sean la dosis y la formulación administradas (tableta o suspensión oral). Un 10 a 15% adicional de la dosis se elimina en la orina como 14-hidroxiclaritromicina. No es necesario ajustar la dosis, a menos que la depuración de creatinina sea < 30 ml/min.

La azitromicina se somete a cierto metabolismo hepático para desactivar los metabolitos, pero la excreción biliar es la principal vía de eliminación. Sólo 12% del fármaco se elimina sin cambios en la orina. La $t_{½}$ de eliminación es de 40 a 68 h y se prolonga porque la captación tisular y la unión son extensas. Con una semivida de 9.8 h, la telitromicina puede administrarse una vez al día. El fármaco se elimina sobre todo mediante metabolismo hepático, 50% por CYP3A4 y 50% por metabolismo independiente de CYP. No es necesario el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal leve a moderada.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La dosis oral común de la eritromicina (eritromicina base) para adultos varía de 1 a 2 g/día, en tomas divididas, casi siempre administradas cada 6 h. Se han tolerado dosis diarias orales de eritromicina hasta de 8 g administradas por tres meses. Las formulaciones de eritromicina base o en estearato no deben tomarse junto con alimentos, de ser posible, pero esta precaución es innecesaria con el estolato de eritromicina. La dosis oral de eritromicina para niños es de 30 a 50 mg/kg al día dividida en cuatro porciones; esta dosis puede duplicarse para las infecciones graves. No se recomienda la administración intramuscular de eritromicina por el dolor que causa la inyección. La administración intravenosa casi siempre se reserva para el tratamiento de infecciones graves, como la legionelosis. La dosis habitual es de 0.5 a 1 g cada 6 h; se ha administrado 1 g de gluceptato de eritromicina (no disponible en Estados Unidos) por vía intravenosa cada 6 h hasta por cuatro semanas sin efectos secundarios, salvo por la tromboflebitis local. Se dispone de lactobionato de eritromicina para administración intravenosa. La combinación de eritromicina y sulfisoxazol parece tener actividad antibacteriana sinérgica; está disponible como suspensión, que se usa sobre todo para el tratamiento de la otitis media en niños.

Por lo regular, la claritromicina se administra dos veces al día en dosis de 250 mg para niños > 12 años de edad y adultos con infección leve a moderada. Las dosis más altas (p. ej., 500 mg dos veces al día) están indicadas para infecciones más graves, como neumonía o infecciones causadas por microorganismos resistentes como *H. influenzae*. La formulación de 500 mg de liberación extendida se administra en dos tabletas una vez al día. La claritromicina (500 mg) también se formula con lansoprazol (30 mg) y amoxicilina (1 g) como régimen combinado que se administra dos veces al día durante 10 o 14 días para erradicar *H. pylori*.

La azitromicina debe suministrarse 1 h antes o 2 h después de las comidas cuando se administra por vía oral. Para el tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad, faringitis o infecciones de la piel y estructuras cutáneas, se utiliza una dosis de impregnación de 500 mg el primer día y luego se prescriben 250 mg al día durante los días 2 a 5. El tratamiento o profilaxis de la infección por *M. avium-intracellulare* en pacientes con sida requiere dosis más altas: 600 mg al día combinados con uno o más fármacos, o 1 200 mg una vez a la semana como prevención primaria. La azitromicina es útil en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, en particular durante el embarazo, cuando están contraindicadas las tetraciclinas. El tratamiento de la uretritis no gonocócica no complicada con sospecha etiológica de *C. trachomatis* consiste en una dosis única de 1 g de azitromicina. Esta dosis también es efectiva para chancroide. La azitromicina (1 g a la semana por tres semanas) es un régimen alternativo para el tratamiento del granuloma inguinal o el linfogranuloma venéreo. En niños, la dosis recomendada de azitromicina en suspensión oral para la otitis media aguda y neumonía es de 10 mg/kg el primer día (máximo 500 mg) y 5 mg/kg (máximo 250 mg/día) los días 2 a 5. Como alternativa para la otitis media está aprobada una dosis única de 30 mg/kg. La dosis para amigdalitis o faringitis es de 12 mg/kg al día, hasta 500 mg en total, durante cinco días.

Infecciones respiratorias. Los macrólidos y los cetólidos son fármacos adecuados para el tratamiento de diversas infecciones respiratorias. La azitromicina y la claritromicina son opciones adecuadas para el tratamiento de la neumonía

adquirida en la comunidad leve a moderada en pacientes ambulatorios. En sujetos hospitalizados se agrega a menudo un macrólido a una cefalosporina para cubrir los patógenos respiratorios atípicos. Los macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la neumonía causada por *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*. La eritromicina se ha considerado el fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía por *L. pneumophila*, *Legionella micdadei* u otras especies de *Legionella*. Debido a la excelente actividad *in vitro*, la mayor concentración en los tejidos, la facilidad de administración en una sola dosis al día y la mejor tolerabilidad en comparación con la eritromicina, la azitromicina (o una fluoroquinolona) sustituyó a la eritromicina como fármaco de primera línea para el tratamiento de la legionelosis. La dosis recomendada es de 500 mg al día, por vías intravenosa u oral, por un total de 10 a 14 días. Los macrólidos también son alternativas adecuadas para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, otitis media aguda, faringitis estreptocócica aguda y sinusitis bacteriana aguda. En general, la azitromicina y la claritromicina se prefieren a la eritromicina para estas indicaciones debido a su espectro más amplio y mejor tolerabilidad.

La telitromicina es efectiva en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y sinusitis bacteriana aguda, y tiene una ventaja potencial en sitios donde son frecuentes las cepas resistentes a los macrólidos. Debido a varios casos de hepatotoxicidad grave, la aprobación de la FDA para el fármaco está limitada a la neumonía adquirida en la comunidad; la *telitromicina debe emplearse sólo en circunstancias en las que representa una ventaja sustancial sobre tratamientos menos tóxicos.*

Infecciones de la piel y tejidos blandos. Los macrólidos son alternativas para el tratamiento de la erisipela y celulitis entre pacientes con una alergia grave a la penicilina. La eritromicina ha sido una alternativa para el tratamiento de infecciones relativamente menores de la piel y los tejidos blandos causadas por *S. aureus* sensible o resistente a la penicilina. Sin embargo, muchas cepas de *S. aureus* son resistentes a macrólidos.

***Infecciones por* Chlamydia.** Las infecciones por clamidias pueden tratarse con cualesquiera de los macrólidos. Se recomienda una sola dosis de 1 g de azitromicina para individuos con infecciones uretrales, endocervicales, rectales o epididimarias no complicadas debido a la facilidad de la observancia terapéutica. Durante el embarazo se recomienda la eritromicina base, 500 mg cada 6 h por siete días, como tratamiento de primera línea para infecciones urogenitales por clamidias. Una alternativa adecuada es la azitromicina, 1 g por vía oral en dosis única. La eritromicina base es preferible para la neumonía por clamidia en lactantes y para la oftalmía neonatal (50 mg/kg al día cada 6 h por 10 a 14 días). La azitromicina, 1 g/sem durante tres semanas, es efectiva para el linfogranuloma venéreo.

Difteria. La eritromicina, 250 mg cada 6 h durante siete días, es muy efectiva para las infecciones agudas o para erradicar el estado portador. La FDA no aprueba otros macrólidos para esta indicación. Los antibióticos no modifican la evolución de la infección diftérica aguda ni reducen el riesgo de complicaciones. Está indicada la antitoxina en el tratamiento de la infección aguda.

Tos ferina. La eritromicina es el fármaco de elección para tratar a las personas con enfermedad por *B. pertussis* y para la profilaxis posterior a la exposición de los habitantes de la misma casa y los contactos cercanos. Es efectivo un régimen de siete días de estolato de eritromicina (40 mg/kg al día, máximo 1 g/día; no disponible en Estados Unidos). La claritromicina y la azitromicina también son efectivas. Si se administra en una etapa temprana de la evolución de la tos ferina, la eritromicina puede acortar la duración de la enfermedad; tiene poca influencia en ésta una vez que se llega a la etapa paroxística. Deben obtenerse cultivos rinofaríngeos de las personas con tos ferina que no mejoran con eritromicina, ya que hay notificaciones de resistencia.

***Infecciones por* Campylobacter.** Las fluoroquinolonas ya casi han sustituido a la eritromicina para esta enfermedad en adultos. La eritromicina conserva su utilidad para el tratamiento de la gastroenteritis por *Campylobacter* en niños.

***Infección por* Helicobacter pylori.** La claritromicina, 500 mg, combinada con 20 mg de omeprazol y 1 g de amoxicilina administrados dos veces al día durante 10 a 14 días, es efectiva en el tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica causada por *H. pylori*.

Infecciones micobacterianas. La claritromicina o azitromicina se recomiendan como tratamiento de primera línea para la profilaxis y tratamiento de la infección diseminada por *M. avium-intracellulare* en pacientes con sida y para el tratamiento de la enfermedad pulmonar en enfermos no infectados con HIV. Se recomiendan la azitromicina (1.2 g una vez a la semana) o claritromicina (500 mg dos veces al día) para la prevención primaria en personas con sida con < 50 células CD4/mm^3. No debe instituirse el tratamiento con un solo fármaco para el tratamiento de la enfermedad activa ni para la prevención secundaria en individuos con sida. La claritromicina (500 mg dos veces al día) más etambutol (15 mg/kg una vez al día), con o sin rifabutina, es un régimen combinado efectivo. La claritromicina se ha usado con minociclina para el tratamiento de *M. leprae* en la lepra lepromatosa.

Aplicaciones profilácticas. La eritromicina es una alternativa efectiva para prevenir las recurrencias de fiebre reumática en personas alérgicas a la penicilina. La claritromicina o azitromicina (o clindamicina) son alternativas recomendadas para prevenir la endocarditis bacteriana en pacientes que se someten a procedimientos dentales.

EFECTOS SECUNDARIOS

Hepatotoxicidad. La hepatitis colestásica es el efecto colateral más llamativo. Se produce sobre todo por estolato de eritromicina, rara vez por etilsuccinato o estearato. La enfermedad comienza después de 10 a 20 días de tratamiento y se caracteriza al principio por náusea, vómito y cólico abdominal. Poco después de estos síntomas aparece la ictericia, que puede acompañarse de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y aumento de transaminasas plasmáticas. Por lo general, los hallazgos se resuelven unos cuantos días después de suspender el tratamiento farmacológico. También se ha observado hepatotoxicidad con claritromicina y azitromicina, aunque con menor frecuencia respecto de la eritromicina. La telitromicina puede ocasionar hepatotoxicidad grave y sólo debe utilizarse en circunstancias en las que representa una clara ventaja sobre los fármacos alternativos.

Toxicidad GI. La administración oral de eritromicina se acompaña a menudo de molestia epigástrica, que puede ser intensa. La administración intravenosa de eritromicina puede causar síntomas similares. La eritromicina estimula la motilidad GI mediante su efecto en los receptores para motilina (capítulo 46). Los síntomas GI están relacionados con la dosis y son más frecuentes en niños y adultos jóvenes; pueden reducirse si se prolonga el tiempo de infusión a 1 h o si antes se administra glucopirrolato. La infusión intravenosa de dosis de 1 g, incluso disueltas en un volumen grande, va seguida con frecuencia de tromboflebitis. Esto puede reducirse al mínimo con la infusión lenta. La claritromicina, azitromicina y telitromicina también pueden producir molestias GI, pero en menor grado que la eritromicina.

Toxicidad cardiaca. Se ha notificado que la eritromicina, claritromicina y telitromicina inducen arritmias cardiacas, incluidas la prolongación de QT y la taquicardia ventricular. La mayoría de los pacientes tuvo factores de riesgo subyacentes o recibía antiarrítmicos u otros fármacos que prolongan el intervalo QTc.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las reacciones alérgicas observadas incluyen fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, que desaparecen poco después de suspender el tratamiento. Hay informes de daño auditivo transitorio con la eritromicina. También se han notificado trastornos visuales por acomodación lenta después del consumo de telitromicina. Esta última está contraindicada en pacientes con miastenia grave porque agrava los síntomas neurológicos. Hay casos de pérdida de la conciencia vinculados con la telitromicina.

Interacciones farmacológicas. La eritromicina, claritromicina y telitromicina inhiben la isoenzima CYP3A4 y tienen interacciones farmacológicas significativas. La eritromicina y la claritromicina potencian los efectos de la carbamazepina, corticoesteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides del cornezuelo de centeno, teofilina, triazolam, valproato y warfarina, quizá por interferencia con el metabolismo de estos fármacos mediante el sistema CYP (capítulo 6). La telitromicina es un sustrato e inhibidor potente de CYP3A4. La administración concomitante con rifampicina, un inductor potente de CYP, disminuye en 80% las concentraciones séricas de telitromicina. Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., itraconazol) aumentan las concentraciones séricas de telitromicina. La azitromicina y la diritromicina parecen estar libres de estas interacciones farmacológicas, pero se recomienda cautela.

LINCOSAMIDAS (CLINDAMICINA)

La clindamicina es un congénere de la lincomicina y se prescribe sobre todo en el tratamiento de las infecciones por anaerobios.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. En general, la clindamicina es similar a la eritromicina en su actividad *in vitro* contra cepas susceptibles de neumococos, *Streptococcus pyogenes* y estreptococos viridans (cuadro 55-1). Las cepas susceptibles a meticilina de *S. aureus* casi siempre son susceptibles a clindamicina, pero MRSA y los estafilococos negativos a coagulasa son con frecuencia resistentes. La clindamicina tiene mayor actividad que la eritromicina o la claritromicina contra bacterias anaeróbicas, en particular *B. fragilis*. Entre 10 y 20% de las especies de clostridios distintos de *C. perfringens* es resistente. La resistencia a la clindamicina entre especies de *Bacteroides* es cada vez más frecuente. Las cepas de *Actinomyces israelii* y *Nocardia asteroides* son sensibles. Todos los bacilos gramnegativos aeróbicos son resistentes. Las combinaciones de clindamicina y primaquina y de clindamicina más pirimetamina constituyen un esquema de segunda línea para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y encefalitis por *T. gondii*, respectivamente.

MECANISMO DE ACCIÓN, RESISTENCIA. La clindamicina se une sólo con la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis de proteínas. Aunque la clindamicina, eritromicina y cloranfenicol no tienen relación estructural, actúan en sitios próximos (figuras 55-2 y 55-3) y la unión de uno de estos antibióticos con el ribosoma suprime la interacción de los otros. La resistencia a macrólidos debida a metilación ribosómica también puede causar resistencia a clindamicina. Como la clindamicina no induce la metilasa, sólo hay resistencia cruzada si la enzima se produce de manera constitutiva. La clindamicina no es sustrato de las bombas de salida de macrólidos; por tanto, las cepas resistentes a los macrólidos por este mecanismo son susceptibles a la clindamicina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La clindamicina se absorbe casi por completo después de la administración oral. La concentración plasmática (C_p) máxima de 2 a 3 μg/ml se alcanza en la hora siguiente a la ingestión de 150 mg. El alimento en el estómago no causa un decremento significativo de absorción. La semivida del antibiótico es ~ 3 h. El palmitato de clindamicina, una presentación oral pediátrica, es un profármaco

inactivo que se hidroliza con rapidez *in vivo*. El éster fosfato de clindamicina, que se administra por vía parenteral, también se hidroliza poco después *in vivo* hasta el compuesto original activo.

La clindamicina tiene una distribución amplia en muchos líquidos y tejidos, incluido el hueso, pero no en el CSF, aun si las meninges están inflamadas. Se alcanzan concentraciones suficientes para tratar la toxoplasmosis cerebral. El fármaco cruza con facilidad la barrera placentaria. Noventa por ciento o más de la clindamicina está unido con proteínas plasmáticas. Este compuesto se acumula en los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y en abscesos.

La clindamicina se desactiva mediante metabolismo hasta *N*-desmetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina, que se excreta en la orina y bilis. Es posible que deba ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave. Sólo ~ 10% de la clindamicina administrada se elimina sin cambios en la orina y pequeñas cantidades se encuentran en las heces. Sin embargo, la actividad antibiótica persiste en las heces por más de cinco días después de suspender el tratamiento parenteral con clindamicina y el crecimiento de microorganismos sensibles a clindamicina puede suprimirse hasta por dos semanas.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La dosis oral de clindamicina (clorhidrato de clindamicina) para los adultos es de 150 a 300 mg cada 6 h; para las infecciones graves es de 300 a 600 mg cada 6 h. Los niños deben recibir 8 a 12 mg/kg al día de clorhidrato de palmitato de clindamicina divididos en tres o cuatro dosis o, para infecciones graves, 13 a 25 mg/kg al día. Sin embargo, los niños que pesan ≤ 10 kg deben recibir ½ cucharadita de clorhidrato de palmitato de clindamicina (37.5 mg) cada 8 h como dosis mínima. Para las infecciones graves en adultos se recomienda la administración intravenosa o intramuscular en dosis de 1 200 a 2 400 mg/día, dividida en tres o cuatro dosis. Los niños deben recibir 15 a 40 mg/kg al día divididos en tres o cuatro dosis; en las infecciones graves se recomienda una dosis mínima de 300 mg, cualquiera que sea el peso corporal.

La clindamicina es el fármaco de elección para el tratamiento de un absceso pulmonar e infecciones pulmonares y del espacio pleural por anaerobios. La clindamicina (600 mg por vía intravenosa cada 8 h, o 300 a 450 mg por vía oral cada 6 h para la enfermedad menos grave) combinada con primaquina (15 mg del compuesto base una vez al día) es útil en el tratamiento de los casos leves a moderados de neumonía por *P. jiroveci* en enfermos con sida. La clindamicina es un compuesto alternativo para el tratamiento de infecciones cutáneas y del tejido blando, sobre todo en personas alérgicas a los lactámicos β. Sin embargo, *la elevada incidencia de diarrea y el desarrollo de colitis seudomembranosa deben limitar su empleo a las infecciones en las que representa una clara ventaja terapéutica.*

La clindamicina (600 a 1 200 mg por vía intravenosa cada 6 h) combinada con pirimetamina (una dosis de impregnación de 200 mg seguida de 75 mg por vía oral cada día) y ácido folínico (10 mg/día) es efectiva para el tratamiento de la encefalitis causada por *T. gondii* en individuos con sida. La clindamicina también está disponible como solución tópica, gel, loción y crema vaginal. Es efectiva por vía tópica (u oral) en el acné vulgar y la vaginosis bacteriana.

EFECTOS SECUNDARIOS

Efectos GI. La incidencia publicada de diarrea relacionada con la administración de clindamicina varía entre 2 y 20%. Muchos pacientes han desarrollado colitis seudomembranosa por la toxina de *C. difficile*. Esta forma de colitis se caracteriza por diarrea acuosa, fiebre y leucocitosis periférica. *Este síndrome puede ser letal*. La suspensión del fármaco, en combinación con la administración de metronidazol o vancomicina oral, casi siempre logran la curación, pero existen recidivas. Los fármacos que inhiben la peristalsis (p. ej., opioides) pueden prolongar o agravar el trastorno.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Cerca de 10% de los pacientes tratados con clindamicina desarrolla exantemas, que son más frecuentes en sujetos infectados por HIV. Otras reacciones infrecuentes incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson), aumento reversible de la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. La administración intravenosa del fármaco puede causar tromboflebitis local. La clindamicina potencia el efecto de un bloqueador neuromuscular administrado al mismo tiempo.

ESTREPTOGRAMINAS (QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA)

La quinupristina/dalfopristina es una combinación de quinupristina (una estreptogramina B) con dalfopristina (una estreptogramina A) en proporción 30:70. Estos compuestos son derivados semisintéticos de compuestos naturales producidos por *Streptomyces pristinaespiralis*. La quinupristina y la dalfopristina son derivados más solubles de los congéneres pristinamicina IA y IIA, por lo que son adecuados para la administración intravenosa.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La quinupristina/dalfopristina tiene actividad contra cocos grampositivos y microorganismos causantes de neumonía atípica (p. ej., *M. pneumoniae*, *Legionella spp*. y *C. pneumoniae*), pero es inactiva contra patógenos gramnegativos. La combinación es bactericida contra estreptococos y muchas cepas de estafilococos, pero bacteriostático contra *Enterococcus faecium*.

MECANISMO DE ACCIÓN. La quinupristina y dalfopristina son inhibidores de la síntesis de proteína que se unen con la subunidad ribosómica 50S. La quinupristina se une en el mismo sitio que los macrólidos y tiene efecto similar, inhibe la elongación del polipéptido e induce la terminación temprana de la síntesis de proteína. La dalfopristina se une en un sitio cercano, lo que produce un cambio en la conformación del ribosoma 50S e intensifica la unión de quinupristina en su sitio de acción. La dalfopristina interfiere de manera directa con la formación de la cadena polipeptídica. El resultado neto de la unión cooperadora y sinérgica de estas dos moléculas con el ribosoma es la actividad bactericida.

RESISTENCIA A LAS ESTREPTOGRAMINAS. La resistencia a la quinupristina está mediada por genes que codifican una metilasa ribosómica que impide la unión del fármaco con su objetivo, o genes que codifican las lactonasas que desactivan a las estreptograminas tipo B. La resistencia a la dalfopristina está mediada por genes que codifican las acetiltransferasas que desactivan a las estreptograminas tipo A, o genes estafilocócicos que codifican proteínas de unión con ATP que bombean las estreptograminas tipo A fuera de la célula. Estos determinantes de resistencia están situados en plásmidos. La resistencia a quinupristina/dalfopristina siempre se relaciona con un gen de resistencia para las estreptograminas tipo A. Los genes codificadores de metilasa pueden hacer que la combinación sea bacteriostática en lugar de bactericida, lo que la vuelve inefectiva en ciertas infecciones en las que se requiere actividad bactericida (p. ej., endocarditis).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La quinupristina/dalfopristina se administra por infusión intravenosa durante al menos una hora. Es incompatible con solución salina y heparina, y debe disolverse en glucosa al 5% en agua. La $t_{½}$ es de 0.85 h para quinupristina y 0.7 h para dalfopristina. El volumen de distribución es 0.87 L/kg para quinupristina y 0.71 L/kg para dalfopristina. El metabolismo hepático por conjugación es la principal forma de tolerancia para ambos compuestos; 80% de la dosis administrada se elimina por excreción biliar. La eliminación renal del compuesto activo representa la mayor parte del resto. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. La farmacocinética no experimenta cambios significativos con la diálisis peritoneal o la hemodiálisis. La insuficiencia hepática aumenta el área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) del componente activo y los metabolitos en 180% para quinupristina y 50% para dalfopristina.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La quinupristina/dalfopristina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de infecciones causadas por cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina (dosis de 7.5 mg/kg cada 8 a 12 h) e infecciones de la piel y estructuras cutáneas ocasionadas por cepas susceptibles a meticilina de *S. aureus* o *S. pyogenes*. En Europa también está aprobada para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria e infecciones por MRSA. La quinupristina/dalfopristina debe reservarse para el tratamiento de las infecciones graves por patógenos grampositivos resistentes a múltiples fármacos, como *E. faecium* resistente a vancomicina.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos colaterales más frecuentes son incidentes relacionados con la infusión, como dolor y flebitis en el sitio de infusión, así como artralgias y mialgias. La flebitis y el dolor pueden reducirse al mínimo con la infusión del fármaco a través de un catéter venoso central. Las artralgias y mialgias, con mayor probabilidad de resultar problemáticas en pacientes con insuficiencia hepática, se tratan al disminuir la frecuencia de infusión a cada 12 h.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. La quinupristina/dalfopristina inhibe a CYP3A4. La administración concomitante de otros sustratos de CYP3A4 con quinupristina/dalfopristina puede provocar toxicidad significativa. Se recomiendan cautela y vigilancia cuando se administran fármacos con espectro terapéutico tóxico estrecho o sustancias que prolongan el intervalo QTc.

OXAZOLIDINONAS (LINEZOLIDA)

La linezolida es un antimicrobiano sintético de la clase oxazolidinona.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La linezolida tiene actividad contra microorganismos grampositivos, incluidos estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios grampositivos y bacilos grampositivos, como *Corynebacterium spp*. y *L. monocytogenes* (cuadro 55-1). Posee escasa actividad contra la mayor parte de las bacterias aeróbicas o anaeróbicas gramnegativas. Tiene actividad bacteriostática contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra estreptococos. La susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* es moderada.

MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A LAS OXAZOLIDINONAS. La linezolida inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión con el sitio P de la subunidad ribosómica 50S, donde impide la formación del complejo más grande ribosoma-fMet-tRNA que inicia la síntesis proteínica. Debido a su mecanismo de acción singular, la linezolida tiene actividad contra cepas resistentes a muchos otros fármacos, incluidas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina; cepas de estafilococos resistentes a meticilina, con sensibilidad intermedia a la vancomicina y resistentes a esta última; y cepas de enterococos resistentes a vancomicina. La resistencia de los enterococos y estafilococos se debe a las mutaciones puntuales en el RNA ribosómico de 23S. Puesto que las bacterias tienen múltiples copias de genes de rRNA 23S, la resistencia casi siempre requiere mutaciones en dos o más copias.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La linezolida se absorbe bien después de la administración oral y puede suministrarse sin considerar los alimentos. Las dosis son las mismas para administración oral e intravenosa. Su semivida es ~ 4 a 6 h. Treinta por ciento de la linezolida se mantiene unido con proteínas y se distribuye de manera amplia en tejidos bien perfundidos. La linezolida se oxida por mecanismos no enzimáticos hasta ácido aminoetoxiacético y derivados hidroxietil glicina. Cerca de 80% de una dosis de linezolida aparece en la orina, 30% como compuesto activo y 50% como los dos productos de la oxidación primaria. Diez por ciento de la dosis administrada aparece como productos de oxidación en las heces. No se recomienda ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. La linezolida y sus productos de degradación se eliminan por diálisis; por tanto, el fármaco debe administrarse después de la hemodiálisis.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La linezolida (600 mg cada 12 h) ha tenido tasas de curación clínica y microbiológica de 85 a 90% en el tratamiento de diversas infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina. La linezolida tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de las infecciones de la piel y estructuras cutáneas (complicadas y no complicadas) ocasionadas por estreptococos y *S. aureus* (susceptible a meticilina y MRSA). Se recomienda un régimen con 400 mg dos veces al día sólo para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y estructuras cutáneas. Para neumonía intrahospitalaria por MRSA o *S. aureus* susceptible a meticilina, las tasas de curación con linezolida (~ 60%) fueron similares a las obtenidas con vancomicina. La linezolida también es una alternativa efectiva para individuos con infecciones por MRSA y baja susceptibilidad a la vancomicina. Está aprobada para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por cepas de *S. pneumoniae* susceptibles a penicilina.

La linezolida debe reservarse como alternativa para el tratamiento de infecciones provocadas por cepas resistentes a múltiples fármacos. No debe usarse cuando es probable que sean efectivos otros compuestos. El uso irrestricto y el abuso aceleran la selección de cepas resistentes y conducen a la pérdida final de este valioso fármaco nuevo.

EFECTOS SECUNDARIOS. Se han notificado mielosupresión, incluida la anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, en sujetos tratados con linezolida. Debe vigilarse el recuento plaquetario en enfermos con riesgo de hemorragia, trombocitopenia preexistente o trastornos intrínsecos o adquiridos de la función plaquetaria, así como en pacientes que reciben cursos terapéuticos mayores de dos semanas. El fármaco es tolerable y por lo general los efectos secundarios son menores (p. ej., molestias GI, cefalea, exantema). Algunas personas que reciben tratamiento prolongado (p. ej., > 8 semanas) con linezolida desarrollan neuropatía periférica, neuritis óptica y acidosis láctica. En general, no debe usarse linezolida para el tratamiento prolongado si existen fármacos alternativos.

Interacciones farmacológicas. La linezolida es un inhibidor inespecífico de la monoaminooxidasa. Los pacientes sometidos a tratamiento constante con un compuesto adrenérgico o serotoninérgico (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*]), o que consumen > 100 mg de tiramina al día pueden experimentar un síndrome por serotonina (palpitaciones, cefalea o crisis hipertensiva). Es mejor evitar la administración concurrente de estos fármacos, si es posible. No obstante, en sujetos tratados con SSRI que requieren tratamiento con linezolida de corto plazo (10 a 14 días), es razonable la administración concomitante con vigilancia cuidadosa. La linezolida no es sustrato ni inhibidor de enzimas CYP.

AMINOCICLITOLES (ESPECTINOMICINA)

La espectinomicina está indicada sólo para el tratamiento de la infección gonocócica cuando no pueden utilizarse un lactámico β o una fluoroquinolona.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA, MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A LA ESPECTINOMICINA. La espectinomicina inhibe de manera selectiva la síntesis de proteína en bacterias gramnegativas mediante la unión con la subunidad ribosómica 30S. Su acción es similar a la de los aminoglucósidos, pero la espectinomicina no es bactericida y no causa lectura errónea del RNA mensajero. La resistencia bacteriana puede estar mediada por mutaciones en el RNA ribosómico 16S o por modificación del fármaco mediante la adenilato transferasa.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La espectinomicina se absorbe con rapidez después de la inyección intramuscular. No mantiene un porcentaje significativo de unión con proteínas plasmáticas y toda la dosis administrada se recupera en la orina antes de 48 horas.

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La espectinomicina posee actividad contra diversas bacterias gramnegativas, pero *es inferior a otros fármacos a los que dichos microorganismos son susceptibles. Su única aplicación terapéutica es la gonorrea por cepas resistentes a los fármacos de primera línea (ceftriaxona, cefixima) o cuando existen contraindicaciones para estos fármacos*. La espectinomicina se recomienda en individuos intolerantes o alérgicos a los lactámicos β. El fármaco no está disponible en Estados Unidos. La dosis recomendada para varones y mujeres es una sola inyección intramuscular profunda de 2 g. La espectinomicina carece de efecto en la sífilis en incubación o establecida y tampoco tiene actividad contra *Chlamydia spp*. Asimismo, es menos efectivo para las infecciones faríngeas.

EFECTOS SECUNDARIOS. Se han observado dolor local, urticaria, escalofrío, fiebre, mareo, náusea e insomnio. La inyección puede ser dolorosa.

POLIMIXINAS

Las polimixinas son un grupo de antibióticos muy relacionados producidos por cepas de *Bacillus polymyxa*. La colistina (polimixina E) es producida por *Bacillus colistinus*. La polimixina B es una mezcla de polimixinas B_1 y B_2. Estos fármacos, que son detergentes catiónicos, son péptidos básicos simples con masa molecular ~1 000 Da.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA, MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A LAS POLIMIXINAS. Las actividades antimicrobianas de la polimixina B y la colistina son similares y se limitan a las bacterias gramnegativas. Las polimixinas son compuestos anfipáticos con actividad en la superficie. Tienen una interacción potente con los fosfolípidos e interrumpen la estructura de las membranas celulares. La sensibilidad a la polimixina B parece relacionarse con el contenido de fosfolípidos del complejo celular membrana-pared. La polimixina B se une con la porción lipídica A de la endotoxina (el lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas) y desactiva a esta molécula. Las paredes celulares de ciertas bacterias resistentes pueden impedir el acceso del fármaco a la pared celular. Aunque la resistencia a las polimixinas es rara, está documentado el surgimiento de resistencia durante el tratamiento.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La polimixina B y la colistina no se absorben cuando se administran por vía oral y se absorben en escasa medida en las mucosas y superficies de grandes quemaduras. Se eliminan por vía renal y es necesario modificar la dosis en enfermos con disfunción renal.

USOS TERAPÉUTICOS

Aplicaciones tópicas. El sulfato de polimixina B está disponible para uso oftálmico, ótico y tópico en combinación con varios compuestos más. La colistina está disponible en gotas óticas. Las infecciones de la piel, mucosas, ojo y oído provocadas por microorganismos sensibles a la polimixina B responden a la aplicación local del antibiótico en solución o ungüento. La otitis externa, a menudo ocasionada por *Pseudomonas*, puede curarse con la aplicación tópica del fármaco. *P. aeruginosa* es causa frecuente de infección de úlceras corneales; la aplicación local o la inyección subconjuntival de polimixina B es a menudo curativa.

Aplicaciones sistémicas. La colistina está disponible como sulfato de colistina y colistimetato sódico para aplicación parenteral. Debido al surgimiento de patógenos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (sobre todo *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp*., *P. aeruginosa* y *Klebsiella spp*.), se ha observado un resurgimiento del uso sistémico de polimixinas, a pesar de su toxicidad cuando se administran por esta vía. Dado que la administración de estos fármacos varía según sean el compuesto (polimixina B o colistina), la presentación comercial particular y el grado de disfunción renal del sujeto, se recomienda la consulta experta.

Efectos secundarios. Puesto que las polimixinas son nefrotóxicas cuando se administran por vía sistémica, estos fármacos rara vez se usan por una vía que no sea la tópica. La polimixina B aplicada a la piel intacta o desnuda, o bien a las mucosas, no provoca reacciones sistémicas porque casi no se absorbe a partir de estos sitios. La hipersensibilización es infrecuente con la aplicación tópica. Las reacciones neurológicas incluyen debilidad muscular, apnea, parestesias, vértigo y habla farfullante.

GLUCOPÉPTIDOS (VANCOMICINA Y TEICOPLANINA)

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido tricíclico producido por *Streptococcus orientalis*. La teicoplanina es una mezcla de glucopéptidos relacionados disponibles como antibiótico en Europa. Es similar a la vancomicina en su estructura química, mecanismo de acción, espectro de actividad y vía de eliminación (es decir, sobre todo renal).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La vancomicina posee actividad contra un amplio espectro de bacterias grampositivas (cuadro 55-1). Todas las especies de bacilos gramnegativos y micobacterias son resistentes a la vancomicina. La teicoplanina tiene actividad contra MRSA susceptible a meticilina. Algunas cepas de estafilococos, positivos y negativos a la coagulasa, enterococos y otros patógenos con resistencia intrínseca a la vancomicina (p. ej., *Lactobacillus spp*. y *Leuconostoc spp*.) son resistentes a teicoplanina.

MECANISMO DE ACCIÓN. La vancomicina y la teicoplanina suprimen la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles mediante la unión de alta afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular (figura 55-4). Debido a su tamaño molecular grande, no penetran la membrana externa de las bacterias gramnegativas.

RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS. Han surgido cepas de enterococos resistentes a glucopéptidos, en particular *E. faecium*, como patógenos intrahospitalarios importantes en instituciones de Estados Unidos. Los determinantes de la resistencia a la vancomicina se localizan en un transposón que se transfiere con facilidad entre los enterococos y quizá también entre otras bacterias grampositivas. Estas cepas casi siempre son resistentes a múltiples antibióticos,

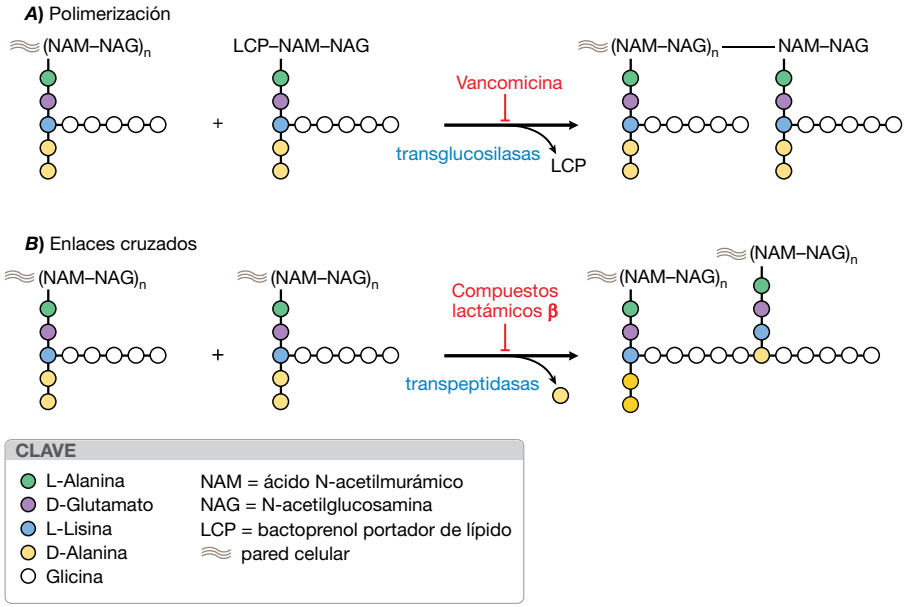


Figura 55-4 *Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana: vancomicina y lactámicos β.* La vancomicina inhibe la polimerización o la reacción de la transglucosilasa ***A***) mediante la unión con el extremo D-alanil-D-alanina de la unidad precursora de la pared celular unida con su portador lipídico y bloquea la unión con el polímero glucopéptido (indicado por el subíndice n). Estos polímeros (NAM-NAG)$_n$ peptidoglucanos se localizan dentro de la pared celular. La resistencia tipo Van-A se debe a la expresión de enzimas que modifican el precursor de la pared celular mediante la sustitución de un extremo D-lactato por D-alanina, lo que reduce 1000 veces la afinidad por la vancomicina. Los antibióticos lactámicos β inhiben la formación de enlaces o la reacción de la transpeptidasa ***B***) que une las cadenas de polímero glucopeptídico mediante la formación de un puente con el péptido original (las cinco glicinas, en este ejemplo) de una cadena, lo que desplaza el extremo D-alanina de una cadena adyacente. Véase también la figura 53-2.

incluidos estreptomicina, gentamicina y ampicilina. La resistencia a la estreptomicina y gentamicina representa una preocupación particular porque la combinación de un aminoglucósido con un inhibidor de la síntesis de la pared celular es el único régimen bactericida confiable para el tratamiento de la endocarditis enterocócica.

La resistencia de los enterococos a los glucopéptidos es resultado de la alteración del blanco D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina, que se unen en escasa medida con los glucopéptidos. Se requieren varias enzimas dentro del cúmulo génico *van* para que se produzca esta alteración. El fenotipo *Van A* confiere resistencia inducible a teicoplanina y vancomicina en *E. faecium* y *Enterococcus faecalis*. El fenotipo *Van B*, que tiende a conferir un menor grado de resistencia, también se ha identificado en *E. faecium* y *E. faecalis*. El rasgo es inducible con vancomicina, pero no con teicoplanina, y por consiguiente muchas cepas conservan la susceptibilidad a teicoplanina. El fenotipo *Van C*, el menos importante en la clínica y el menos caracterizado, confiere resistencia sólo a la vancomicina.

S. aureus y los estafilococos negativos a la coagulasa pueden expresar una susceptibilidad reducida o "intermedia" a la vancomicina (concentración mínima inhibitoria [MIC, *minimal inhibitory concentration*], 4 a 8 μg/ml) o un alto grado de resistencia (MIC ≥ 16 μg/ml). La resistencia intermedia se relaciona con un fenotipo heterogéneo en el que una pequeña proporción de células en la población (1 en 10^5 a 1 en 10^6) crece en presencia de concentraciones de vancomicina > 4 g/ml. Los cursos terapéuticos previos y las bajas concentraciones de vancomicina predisponen a los pacientes a la infección y falla terapéutica por cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina. Estas cepas casi siempre son resistentes a la meticilina y a muchos otros antibióticos; su surgimiento es una preocupación sustancial porque hasta fecha reciente la vancomicina era el único antibiótico al que los estafilococos siempre eran susceptibles. Las cepas de *S. aureus* muy resistentes a vancomicina (MIC ≥ 32 μg/ml) tienen un plásmido de conjugación al cual se integra el transposón *Van A* mediante una transferencia génica horizontal entre especies de *E. faecalis* a un MRSA. Estos aislados tienen susceptibilidad variable a teicoplanina y los lipoglucopéptidos experimentales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La vancomicina se absorbe poco después de la administración oral. El fármaco debe administrarse por vía intravenosa, nunca por la intramuscular. Cerca de 30% de la vancomicina está unido a proteína plasmática. Este antibiótico se encuentra en varios líquidos corporales, in-

cluido el CSF, cuando las meninges están inflamadas (7 a 30%); bilis, y líquidos pleural, pericárdico, sinovial y ascítico. Cerca de 90% de una dosis inyectada de vancomicina se excreta por filtración glomerular; la semivida de eliminación es ~ 6 h. Si la función renal está atenuada, el fármaco se acumula y es preciso ajustar la dosis. El compuesto puede eliminarse del plasma por hemodiálisis. La teicoplanina puede administrarse por inyección intramuscular y vía intravenosa. Una dosis intravenosa de 1 g en los adultos produce concentraciones plasmáticas de 15 a 30 μg/ml una hora después de la infusión durante 1 a 2 h. La teicoplanina mantiene un elevado porcentaje de unión con proteínas (90 a 95%) y su semivida de eliminación es en extremo larga (hasta 100 h).

USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS. La vancomicina y la teicoplanina se han empleado para tratar diversas infecciones, entre ellas osteomielitis y endocarditis ocasionadas por estafilococos, estreptococos y enterococos resistentes a meticilina y susceptibles a meticilina. El uso de teicoplanina no está autorizado en Estados Unidos.

El clorhidrato de vancomicina se comercializa para uso *intravenoso* como polvo estéril para solución. Debe diluirse e infundirse durante al menos 60 min para evitar las reacciones adversas de la infusión; la dosis recomendada para adultos es de 30 a 45 mg/kg al día dividida en dos o tres partes. Las recomendaciones actuales incluyen vigilancia de la concentración sérica mínima (en los 30 min anteriores a una dosis) en estado estable, casi siempre antes de la cuarta dosis de un régimen determinado. Se recomienda una concentración sérica mínima de 10 μg/ml. Para individuos con infecciones más graves (incluidas endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía por MRSA) se recomienda una concentración mínima de 15 a 20 μg/ml. Las dosis pediátricas son: para recién nacidos durante la primera semana de edad, 15 mg/kg iniciales, seguidos de 10 mg/kg cada 12 h; para lactantes de ocho a 30 días de edad, 15 mg/kg seguidos de 10 mg/kg cada 8 h; para los lactantes > 30 días y niños 10 a 15 mg/kg cada 6 h. Es necesario modificar la dosis en enfermos con disfunción renal. En personas sin función renal y las que se someten a diálisis con membranas de flujo no alto, la administración de 1 g (~ 15 mg/kg) cada cinco a siete días casi siempre produce concentraciones séricas adecuadas. En sujetos con diálisis intermitente de alta eficacia o flujo elevado, por lo regular es necesaria una dosis de mantenimiento después de cada sesión de diálisis. Debe vigilarse la concentración sanguínea para decidir los ajustes posológicos.

Infecciones de piel/tejido blando y hueso/articulación. La vancomicina se utiliza en el tratamiento de las infecciones de piel/tejido blando y hueso/articulación en las cuales los patógenos principales son bacterias grampositivas, incluido MRSA.

Infecciones respiratorias. La vancomicina se emplea en el tratamiento de la neumonía cuando se sospecha presencia de MRSA. Como la penetración de vancomicina al tejido pulmonar es relativamente baja, habitualmente se recomienda la dosificación intensiva.

Infecciones del sistema nervioso central. La vancomicina es un componente clave en el tratamiento empírico inicial de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en zonas en las que es frecuente *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. La vancomicina penetra poco en las meninges inflamadas, por lo que se requieren por lo regular dosis elevadas. La vancomicina también se prescribe para tratar la meningitis intrahospitalaria, con frecuencia por estafilococos.

Endocarditis e infecciones del catéter vascular. La vancomicina es el tratamiento estándar para la endocarditis estafilocócica cuando el aislado es resistente a la meticilina y en individuos con alergia grave a la penicilina. La vancomicina es una alternativa efectiva para el tratamiento de la endocarditis por estreptococos viridans en sujetos alérgicos a la penicilina. En combinación con un aminoglucósido, puede usarse en la endocarditis enterocócica en pacientes con alergia grave a la penicilina o para aislados resistentes a la penicilina. La vancomicina se emplea en el tratamiento de las infecciones por catéter vascular provocadas por bacterias grampositivas.

Otras infecciones. La vancomicina puede administrarse por vía oral a pacientes con colitis seudomembranosa por *C. difficile*. La dosis para adultos es de 125 a 250 mg cada 6 h; la dosis diaria total para niños es de 40 mg/kg dividida en tres o cuatro partes. La dosis estándar de teicoplanina en adultos es de 3 a 6 mg/kg al día, con posibilidad de utilizar dosis más altas para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves. Se puede administrar el fármaco una vez al día por su semivida sérica prolongada. La dosis de teicoplanina debe ajustarse en enfermos con insuficiencia renal. Para pacientes sin función renal es adecuada la administración una vez a la semana, pero es necesario vigilar las concentraciones séricas para confirmar si se mantuvo el intervalo terapéutico.

EFECTOS SECUNDARIOS. Las reacciones de hipersensibilidad producidas por vancomicina y teicoplanina incluyen exantemas maculares y anafilaxia. La flebitis y el dolor en el sitio de inyección intravenosa son relativamente infrecuentes. Puede haber escalofrío, exantema y fiebre. La infusión intravenosa rápida de vancomicina puede precipitar reacciones eritematosas o urticariales, rubor, taquicardia e hipotensión. El rubor extremo que puede ocurrir no es una reacción alérgica, sino el efecto directo de la vancomicina en los mastocitos, lo que hace que éstos liberen histamina. Esta reacción casi nunca se observa con teicoplanina. Las concentraciones plasmáticas excesivas de estos fármacos (60 a 100 μg/ml de vancomicina) pueden infligir daño auditivo, algunas veces permanente. La nefrotoxicidad se ha vuelto menos frecuente con las formulaciones modernas en dosis estándar. Es necesaria la administración cuidadosa y vigilancia de la vancomicina para equilibrar los riesgos y beneficios. Es preciso tener cautela cuando se administran fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, junto con la vancomicina.

LIPOPÉPTIDOS (DAPTOMICINA)

La daptomicina, un antibiótico lipopeptídico cíclico derivado de *Streptomyces roseosporus*, se ha recuperado como respuesta a la necesidad creciente de contar con antibióticos bactericidas efectivos contra bacterias grampositivas resistentes a vancomicina.

Actividad antimicrobiana. La daptomicina es un antibiótico bactericida con actividad selectiva contra bacterias grampositivas aeróbicas, facultativas y anaeróbicas (cuadro 55-1). La daptomicina puede ser activa contra cepas resistentes a vancomicina, aunque la MIC tiende a ser más alta para estos patógenos respecto de sus contrapartes susceptibles a la vancomicina.

Mecanismos de acción y resistencia a la daptomicina. La daptomicina se une a las membranas bacterianas, lo que ocasiona despolarización, pérdida del potencial de membrana y muerte celular. Tiene actividad bactericida dependiente de la concentración. Se ha informado resistencia a la daptomicina que se genera durante el tratamiento. No se conocen por completo los mecanismos de la resistencia a la daptomicina.

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La daptomicina se absorbe poco si se administra por vía oral y sólo debe administrarse por vía intravenosa. La toxicidad directa en el músculo impide la inyección intramuscular. La semivida sérica es de 8 a 9 h, lo cual hace posible administrar una dosis al día. Cerca de 80% de la dosis administrada se recupera en la orina; una pequeña cantidad se excreta en las heces. Si bien la penetración del fármaco en el tejido pulmonar es adecuada, el factor tensoactivo pulmonar lo desactiva. Si la depuración de creatinina es < 30 ml/min, la dosis sólo se administra cada 48 h. En individuos con hemodiálisis, la dosis debe aplicarse justo después de la diálisis. La daptomicina no afecta a las enzimas CYP y no tiene interacciones farmacológicas sustanciales. Se recomienda precaución cuando la daptomicina se administra junto con aminoglucósidos o estatinas por los riesgos potenciales de nefrotoxicidad y miopatía, respectivamente.

Usos terapéuticos y dosis. La daptomicina está indicada en el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejido blando no complicadas (en dosis de 4 mg/kg al día), bacteriemia complicada y endocarditis derecha (6 mg/kg al día). Su eficacia es comparable a la de la vancomicina.

Efectos secundarios. Es posible un incremento de la creatina cinasa, lo cual no exige suspensión del fármaco, a menos que los hallazgos sugieran una miopatía sin otra explicación. Hay informes raros de rabdomiólisis.

BACITRACINA

La bacitracina es un antibiótico producido por la cepa Tracy-I de *B. subtilis*. Las bacitracinas son un grupo de antibióticos polipeptídicos. Los productos comerciales tienen múltiples componentes, el principal de los cuales es la bacitracina A.

Actividad antimicrobiana. La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana; diversos cocos y bacilos grampositivos, *Neisseria*, *H. influenzae* y *T. pallidum* son sensibles al fármaco en concentraciones ≤ 0.1 U/ml. *Actinomyces* y *Fusobacterium* se inhiben con concentraciones de 0.5 a 5 unidades/ml. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Candida spp*. y *Nocardia* son resistentes al fármaco. Una unidad del antibiótico equivale a 26 μg del estándar USP.

Usos terapéuticos y dosis. El uso actual se limita a la aplicación tópica. La bacitracina está disponible en ungüentos oftálmicos y dérmicos; el antibiótico también tiene presentación como polvo para la preparación extemporánea de soluciones tópicas. Existen varias presentaciones tópicas de bacitracina, a las que se han agregado neomicina o polimixina, o ambas. Para infecciones abiertas, como el eccema infectado y úlceras cutáneas infectadas, la aplicación local del antibiótico puede ser de cierta ayuda para erradicar las bacterias sensibles. La bacitracina rara vez causa hipersensibilidad. Cuando la conjuntivitis supurativa y la úlcera corneal infectada se deben a bacterias susceptibles, responden bien al uso tópico de bacitracina. Ésta se ha utilizado con éxito limitado en la erradicación de la portación nasal de estafilococos. La bacitracina oral se ha empleado con cierto éxito para tratar la diarrea relacionada con antibiótico ocasionada por *C. difficile*.

Efectos secundarios. La bacitracina parenteral es nefrotóxica.

MUPIROCINA

Actividad antimicrobiana, mecanismo de acción y resistencia. La mupirocina sólo se administra en aplicación tópica. Tiene efecto bactericida contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas. Ejerce actividad adecuada contra *S. pyogenes* y *S. aureus* susceptible a meticilina y MRSA. La mupirocina suprime la síntesis bacteriana de proteína por unión reversible e inhibición de la isoleucil RNA de transferencia (tRNA) sintasa. No hay resistencia cruzada con otras clases de antibióticos. La resistencia de alto grado está mediada por un plásmido que codifica a una isoleucina-tRNA "de derivación" que se une en escasa medida con la mupirocina.

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La absorción sistémica a través de la piel intacta o lesiones cutáneas es mínima. Cualquier cantidad absorbida se metaboliza con rapidez hasta el ácido mónico inactivo.

Usos terapéuticos y dosis. La mupirocina está disponible como crema y ungüento al 2% para uso dermatológico, y como ungüento al 2% para uso intranasal. Las presentaciones dérmicas están indicadas para el tratamiento de lesiones cutáneas traumáticas e impétigo infectado además con *S. aureus* o *S. pyogenes*. El ungüento nasal está aprobado para erradicar la portación nasal de *S. aureus*. El consenso señala que los pacientes que se benefician con la profilaxis mediante mupirocina son los que tienen colonización nasal comprobada con *S. aureus* más factores de riesgo para infección distante o antecedente de infecciones cutáneas o de tejidos blandos.

Efectos secundarios. La mupirocina puede causar irritación y sensibilización en el sitio de aplicación. El contacto ocular provoca irritación que puede tardar varios días en resolverse. El polietilenglicol presente en el ungüento puede absorberse por la piel dañada. Debe evitarse la aplicación del ungüento en grandes superficies en individuos con insuficiencia renal moderada a grave a fin de evitar la acumulación de polietilenglicol.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

56 capítulo

Quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium Avium* y lepra

Las micobacterias causan tuberculosis (TB) y lepra. Aunque la frecuencia de la lepra ha disminuido, la TB todavía es la infección que más seres humanos mata. La infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* (o complejo *Mycobacterium avium* [MAC]) aún es difícil de tratar, sobre todo debido a tres barreras naturales:

- **Pared celular.** Más de 60% de la pared celular está formada por lípidos, sobre todo ácidos micólicos formados por dos ácidos grasos 73-hidroxi ramificados con cadenas formadas por 76 a 90 átomos de carbono. Este escudo impide que muchos fármacos lleguen a la membrana celular bacteriana o al interior del citosol.
- **Bombas de salida.** Estas proteínas de transporte exportan sustancias del citoplasma bacteriano al espacio extracelular que pueden ser dañinas, lo que evita la acumulación de concentraciones farmacológicas efectivas en la célula. Estos exportadores son los que producen la resistencia nativa de las micobacterias a muchos antibióticos comunes. Por ejemplo, las permeasas de casete de unión de ATP (ABC) representan 2.5% del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Localización en el hospedador.** Algunos de los bacilos se ocultan dentro de las células del paciente, lo que agrega una barrera fisicoquímica más que los antimicrobianos deben cruzar para ser efectivos.

Las micobacterias se definen por su ritmo de crecimiento en agar como las de *crecimiento rápido* y las de *crecimiento lento* (cuadro 56-1). Las de crecimiento lento tienden a ser susceptibles a los antibióticos desarrollados de manera específica para las micobacterias; los de crecimiento rápido también tienden a ser susceptibles a antibióticos usados contra muchas otras bacterias.

Los mecanismos de acción de los compuestos antimicobacterianos se resumen en la figura 56-1. La figura 56-2 muestra los mecanismos de resistencia a estos fármacos. Los cuadros 56-2 y 56-3 resumen los parámetros farmacocinéticos de los antimicobacterianos.

ANTIMICOBACTERIANOS

RIFAMICINAS: RIFAMPICINA, RIFAPENTINA Y RIFABUTINA

La *rifampicina*, *rifapentina* y *rifabutina* son importantes en el tratamiento de las enfermedades micobacterianas.

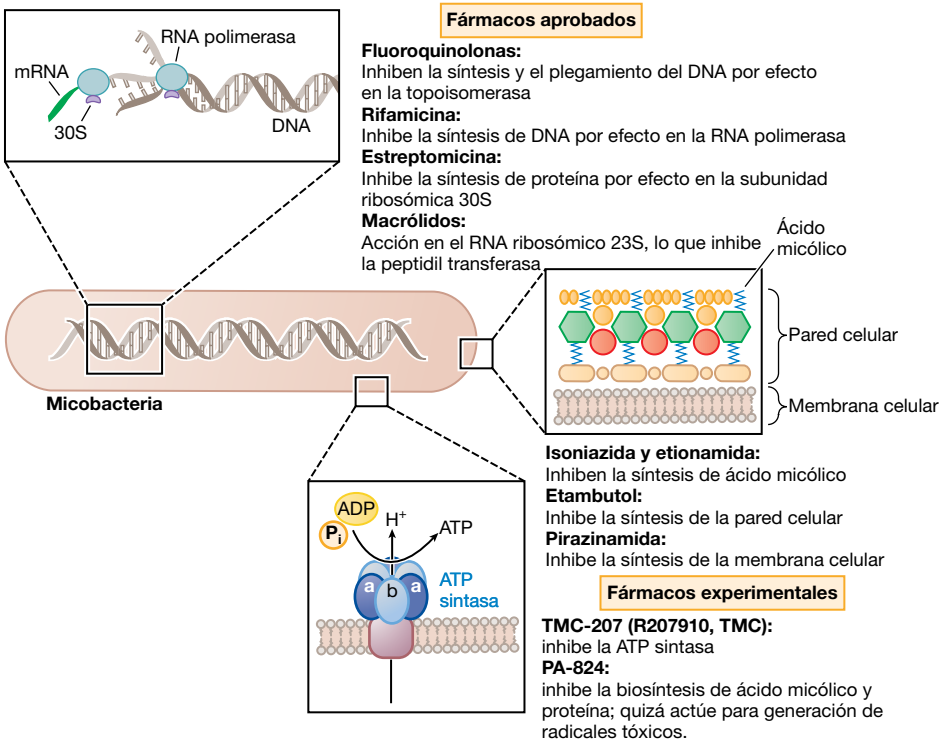
MECANISMO DE ACCIÓN. La acción de la rifampicina contra *M. tuberculosis* tipifica el mecanismo por el cual actúan las rifamicinas. La rifampicina entra a los bacilos en forma dependiente de la concentración, alcanza concentraciones

Cuadro 56-1

Micobacterias patógenas de crecimiento rápido y lento (clasificación de Runyon).

CON CRECIMIENTO LENTO
Runyon I: fotocromógenos *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum* Runyon II: Escotocromógenos *Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium gordonae* Runyon III: no cromógenos *Complejo Mycobacterium avium, Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium xenopi*
DE CRECIMIENTO RÁPIDO
Runyon IV: Complejo *Mycobacterium fortuitum,* grupo *Mycobacterium smegmatis*

Los organismos de crecimiento lento tienden a ser susceptibles a los antibióticos desarrollados de manera específica para micobacterias; los de crecimiento rápido tienden a ser susceptibles a los antibióticos usados también contra muchas otras bacterias.



Fármacos aprobados

Fluoroquinolonas:
Inhiben la síntesis y el plegamiento del DNA por efecto en la topoisomerasa
Rifamicina:
Inhibe la síntesis de DNA por efecto en la RNA polimerasa
Estreptomicina:
Inhibe la síntesis de proteína por efecto en la subunidad ribosómica 30S
Macrólidos:
Acción en el RNA ribosómico 23S, lo que inhibe la peptidil transferasa
Isoniazida y etionamida:
Inhiben la síntesis de ácido micólico
Etambutol:
Inhibe la síntesis de la pared celular
Pirazinamida:
Inhibe la síntesis de la membrana celular

Fármacos experimentales

TMC-207 (R207910, TMC):
inhibe la ATP sintasa
PA-824:
inhibe la biosíntesis de ácido micólico y proteína; quizá actúe para generación de radicales tóxicos.

Figura 56-1 *Mecanismos de acción de fármacos establecidos y experimentales usados en el tratamiento de infecciones micobacterianas.* En la parte superior se muestran los sitios de acción de los fármacos aprobados para el tratamiento de las enfermedades micobacterianas. Rifamicina es un término genérico aplicado a varios fármacos, de los cuales el más usual es la rifampicina. También se incluyen dos fármacos experimentales que están en investigación: TMC-207 y PA-824. Se omitió la clofazimina, cuyo mecanismo de acción se desconoce.

de equilibrio dinámico en 15 min. El fármaco se une con la subunidad β de la RNA polimerasa dependiente de DNA (*rpoB*) para formar un complejo fármaco-enzima estable, lo que suprime la formación de la cadena en la síntesis de RNA.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. La rifampicina inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias grampositivas, así como a muchas gramnegativas. Inhibe el crecimiento *in vitro* de muchos aislados clínicos de *M. tuberculosis* en concentraciones de 0.06 a 0.25 mg/L. La rifampicina también es bactericida contra *Mycobacterium leprae*. *Mycobacterium kansasii* se inhibe con 0.25 a 1 mg/L. La mayoría de las cepas de *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* y *M. avium* se suprime con concentraciones de 4 mg/L. *Mycobacterium fortuitum* es muy resistente al fármaco. La rifabutina inhibe el crecimiento de la mayoría de los aislados de MAC en concentraciones que van de 0.25 a 1 mg/L, y de muchas cepas de *M. tuberculosis* en concentraciones ≤ 0.125 mg/L.

RESISTENCIA BACTERIANA. La prevalencia de aislados resistentes a rifampicina (uno de cada 10^7 a 10^8 bacilos) se debe a la alteración de *rpoB*. Las mutaciones de los genes participantes en los mecanismos de reparación del DNA afectan la reparación de múltiples genes, lo cual puede dar origen a cepas hipermutables (capítulo 48). Los aislados clínicos con el genotipo de Beijing de *M. tuberculosis* tienen tasas más altas de resistencia simultánea a rifampicina e isoniazida derivada de las mutaciones en los genes de reparación *mut* y *ogt*. Es posible que los organismos mutadores inducibles o dependientes del ambiente sean más frecuentes que estos fenotipos mutadores estables. Los antibióticos, la oxidación endógena y los factores causantes de estrés metabólico causan daño en el DNA, lo cual induce *dnaE2*. Esta inducción se relaciona con reparación del DNA proclive al error y conduce a tasas más altas de resistencia a rifampicina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Después de la administración oral, las rifamicinas se absorben en grado variable (cuadro 56-2). El alimento reduce en un tercio la concentración plasmática máxima ($C_{pmáx}$) de rifampicina; una comida rica en grasa aumenta en 50% el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC, *area under the curve*) de rifapentina. Los alimentos no tienen efecto en la absorción de rifabutina. La

Cuadro 56-2

Estimaciones poblacionales de los parámetros farmacocinéticos para fármacos antimicobacterianos en pacientes adultos.

	ESTIMACIÓN DEL PARÁMETRO[c]		
	k_a (h^{-1})	SCL (L/h)	V_d (L)
Fármacos de primera línea			
Rifampicina	1.15	19	53
Rifapentina	0.6	2.03	37.8
Rifabutina	0.2	61	231/1,050[a]
Pirazinamida	3.56	3.4	29.2
Isoniazida	2.3	22.1	35.2
Etambutol	0.7	1.3[b]	6.0[b]
Clofazimina	0.7	0.6/76.7	1470
Dapsona	1.04	1.83	69.6
Fármacos de segunda línea			
Etionamida	0.25	1.9[b]	3.2[b]
Ácido para-aminosalicílico	0.4	0.3[b]	0.9[b]
Cicloserina	1.9	0.04[b]	0.5[b]

k_a, constante de absorción (capítulo 48); SCL, depuración sistémica; V_d, volumen de distribución.
[a] Volumen del compartimiento central/volumen de compartimiento periférico.
[b] Expresado en kg de peso corporal.
[c] Los parámetros farmacocinéticos se presentan en los términos de la figura 48-1 y la ecuación 48-1.

rifapentina debe tomarse con alimentos, si es posible. Las rifamicinas se metabolizan mediante esterasas B microsómicas y colinesterasas. Una vía crucial para la eliminación de la rifabutina es CYP3A. Debido a la autoinducción, las tres rifamicinas disminuyen su propia AUC con la administración repetida (cuadro 56-3). Tienen penetración adecuada a muchos tejidos, pero la concentración en el sistema nervioso central (SNC) es sólo ~ 5% de la plasmática, quizá por la actividad de la glucoproteína P. Los fármacos y metabolitos se excretan por la bilis y se eliminan en las heces; la eliminación urinaria representa sólo un tercio y menos de los metabolitos. Los cuadros 56-2 y 56-3 resumen los parámetros farmacocinéticos de las rifamicinas.

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÁMICA. La actividad bactericida de la rifampicina se optimiza con un índice AUC/MIC (*MIC*, *minimal inhibitory concentration*, concentración mínima inhibitoria) alto. Sin embargo, la supresión de la resistencia y el efecto posantibiótico duradero de la rifampicina se optimizan con un índice alto $C_{máx}$/MIC.

Cuadro 56-3

Parámetros farmacocinéticos de rifampicina, rifabutina y rifapentina.

	RIFABUTINA	RIFAMPICINA	RIFAPENTINA
Unión con proteína (%)	71	85	97
Biodisponibilidad oral (%)	20	68	—
$t_{máx}$ (horas)	2.5 a 4	1.5 a 2	5 a 6
$C_{máx}$ total (μg/mL)	0.2 a 0.6	8 a 20	8 a 30
$C_{máx}$ fármaco libre (μg/mL)	0.1	1.5	0.5
Semivida (h)	32 a 67	2 a 5	14 a 18
Penetración intracelular/extracelular	9	5	24 a 60
Autoinducción (descenso de AUC)	40%	38%	20%
Inducción de CYP3A	Débil	Marcada	Moderada
Sustrato de CYP3A	Sí	No	No

AUC, área bajo la curva.
Los parámetros farmacocinéticos se presentan en términos de la figura 48-1 y la ecuación 48-1.

Por tanto, el tiempo que la concentración de rifampicina persiste por arriba de la MIC es menos importante. Estos resultados predicen que la semivida de una rifamicina es un factor menos importante para optimizar el tratamiento, y que si los pacientes las toleran, las dosis más altas tendrían mayor actividad bactericida, al tiempo que suprimen la resistencia.

USOS TERAPÉUTICOS. La rifampicina oral está disponible sola o en una combinación de dosis fijas con isoniazida (150 mg de isoniazida, 300 mg de rifampicina) o con isoniazida y pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida). También existe una forma parenteral de rifampicina. La dosis de rifampicina para el tratamiento de la TB en adultos es 600 mg, administrada una vez al día, ya sea una hora antes o dos horas después de una comida. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/kg una vez a la semana. La ribatufina se administra 5 mg/kg al día y la rifapentina 10 mg/kg al día una vez por semana. La rifampicina también es útil para la profilaxis de la enfermedad meningocócica y la meningitis por *Haemophilus influenzae*. Para prevenir la enfermedad meningocócica, los adultos pueden recibir 600 mg c/12 h por dos días o 600 mg una vez al día por cuatro días; los niños mayores de un mes de edad deben recibir 10 a 15 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg. En combinación con un lactámico β o vancomicina, la rifampicina puede ser útil en el tratamiento de algunos casos de endocarditis u osteomielitis estafilocócicas.

EFECTOS SECUNDARIOS. En general, la rifampicina resulta muy tolerable para los pacientes. Menos de 4% de los sujetos con TB desarrollan reacciones adversas significativas; las más frecuentes son exantema, fiebre, náusea y vómito. La enfermedad hepática crónica, alcoholismo y la vejez parecen aumentar la incidencia de problemas hepáticos graves. En ocasiones, los trastornos del tubo digestivo (GI) ameritan suspensión del fármaco. También se han registrado varios síntomas inespecíficos relacionados con el sistema nervioso.

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos farmacológicos secundarios relacionados con dosis altas de rifampicina son más frecuentes cuando el tiempo entre las dosis es prolongado; por tanto, las dosis elevadas de rifampicina no deben administrarse con un intervalo menor de dos veces a la semana; la administración menos frecuente se relaciona con un síndrome similar a la gripe que incluye fiebre, escalofrío y mialgias en 20% de los casos. Las reacciones adversas también incluyen eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque. Hay reportes de casos con proteinuria de cadenas ligeras, trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia durante el tratamiento con rifampicina. Ésta cruza la placenta y tiene potencial teratógeno, por lo que es mejor evitar su uso durante el embarazo.

En general, la rifabutina es muy tolerable; las principales razones para su suspensión incluyen exantema (4%), trastornos GI (3%) y neutropenia (2%; 25% en pacientes con infección grave por VIH). Existen casos de uveítis y artralgias en pacientes que reciben dosis de rifabutina > 450 mg al día combinada con claritromicina o fluconazol. Es necesario advertir a los pacientes sobre la suspensión del fármaco si se desarrollan síntomas visuales (dolor o visión borrosa). La rifabutina causa una coloración anaranjada bronceada en la piel, orina, heces, saliva, lágrimas y en lentes de contacto, al igual que la rifampicina. En casos raros, el paciente desarrolla trombocitopenia, síndrome similar a la gripe, dolor torácico y hepatitis durante el tratamiento con rifabutina. Los efectos colaterales únicos incluyen polimialgia, seudoictericia y uveítis anterior.

SOBREDOSIS DE RIFAMICINA. La sobredosis de rifamicina es infrecuente. Los síntomas más prominentes son la coloración anaranjada de la piel, líquidos y superficies mucosas, lo que da origen al nombre *síndrome del hombre rojo*. La sobredosis puede poner en peligro la vida; el tratamiento consiste en medidas de apoyo; no hay antídoto.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. Como la rifampicina es un inductor potente de las enzimas CYP, su administración reduce la semivida de varios compuestos metabolizados por este sistema. La rifabutina es un inductor menos potente de CYP que la rifampicina, pero no induce enzimas microsómicas hepáticas y disminuye la semivida de la zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, cetoconazol, propranolol, difenilhidantoinato, sulfonilureas y warfarina. Tiene menos efecto que la rifampicina en la concentración sérica de indinavir y nelfinavir. Los efectos inductores de CYP de la rifapentina son intermedios entre los de la rifabutina y rifampicina.

PIRAZINAMIDA

La pirazinamida es el análogo sintético pirazina de la nicotinamida.

MECANISMO DE ACCIÓN. La pirazinamida se activa hasta ácido pirazinoico en condiciones ácidas, que son probables en los bordes de las cavidades necróticas tuberculosas, donde las células inflamatorias producen ácido láctico. Parte del fármaco original se infiltra al interior de *M. tuberculosis*, donde una nicotinamidasa (pirazinaminidasa) desamina la pirazinamida en ácido pirazinoico (POA^-), que se exporta mediante una bomba de salida. En un ambiente extracelular ácido, una fracción de POA^- se protona hasta POAH y entra al bacilo. Conforme el pH del medio extracelular disminuye hacia el pK_a del ácido pirazinoico de 2.9, el equilibrio de Henderson-Hasselbalch (figura 2-3) favorece cada vez más la formación de POAH, su equilibrio a través de la membrana del bacilo y su acumulación dentro de éste; las condiciones ácidas también favorecen la destrucción microbiana. Aunque todavía se desconoce el mecanismo real de la muerte microbiana, se proponen cuatro mecanismos:

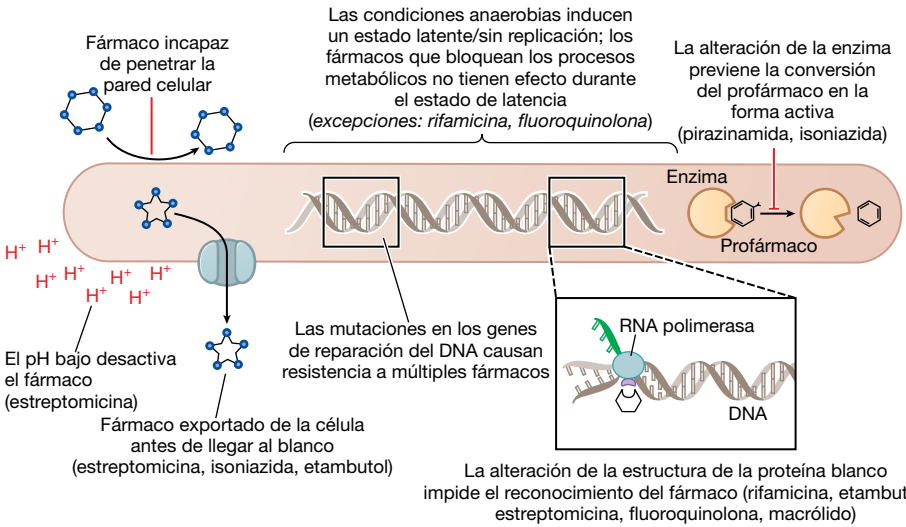


Figura 56-2 *Mecanismos de resistencia farmacológica de las micobacterias.*

- Inhibición de la sintasa de ácido graso tipo I, lo que interfiere con la síntesis de ácido micólico.
- Unión con la proteína ribosómica S1 (RpsA) e inhibición de la trans-traducción.
- Reducción de la alteración del pH intracelular sobre el transporte mediante HPOA.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. La pirazinamida tiene actividad antibacteriana *in vitro* sólo en pH ácido. En un pH de 5.8 a 5.95, 80 a 90% de los aislados clínicos tienen una MIC ≤ 100 mg/L.

MECANISMO DE RESISTENCIA. *M. tuberculosis* resistente a pirazinamida expresa nicotinamidasa con baja afinidad por la pirazinamida. Esta menor afinidad reduce la conversión de la pirazinamida en POA. Existen mutaciones puntuales individuales en el gen *pncA* de hasta 70% de los aislados clínicos resistentes.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La biodisponibilidad de la pirazinamida oral es > 90%. Con base en la absorción del tubo digestivo, los pacientes se dividen en dos grupos: los que tienen absorción rápida (56%) que tienen un ritmo de absorción constante de 3.56/h, y los sujetos con absorción lenta (44%), cuyo ritmo de absorción es de 1.25/h. El fármaco se concentra 20 veces en el líquido que recubre el epitelio pulmonar. La pirazinamida se metaboliza mediante desamidasa microsómica hasta POA y luego se hidroxila a 5-hidroxi-POA, que se excreta por vía renal. La depuración (CL, *clearance*) y el V_d (volumen de distribución) aumentan con la masa del paciente (0.5 L/h y 4.3 L por cada 10 kg por arriba de los 50 kg), y el V_d es mayor en varones (en 4.5 L) (cuadro 56-2). Esto tiene varias implicaciones: la semivida de la pirazinamida varía mucho según el peso y el género, y el $AUC_{0\text{-}24}$ con la misma dosis disminuye conforme aumenta el peso (mismos mg del fármaco/kg de peso corporal). La depuración de la pirazinamida disminuye en la insuficiencia renal, por lo que es preciso reducir la frecuencia de administración a tres veces por semana, si la tasa de filtración glomerular es baja. La hemodiálisis elimina la pirazinamida; por tanto, el fármaco debe administrarse de nuevo después de cada sesión de hemodiálisis.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA MICROBIANA. El efecto esterilizador de la pirazinamida tiene una relación estrecha con su $AUC_{0\text{-}24}$/MIC. Sin embargo, la supresión de la resistencia está vinculada con la fracción de tiempo que la concentración plasmática (C_p) persisten por arriba de la MIC (T > MIC). Como el peso del individuo influye en la depuración sistémica (SCL, *systemic clearance*) y en volumen, un peso corporal elevado influye en el AUC y la semivida del fármaco. Las simulaciones indican que las cifras óptimas de $AUC_{0\text{-}24}$/MIC y T > MIC probablemente se alcancen sólo con dosis mucho más elevadas de los 15 a 30 mg/kg al día que se recomiendan en la actualidad; se desconoce la seguridad de las dosis más altas.

USOS TERAPÉUTICOS. La administración concurrente de pirazinamida e isoniazida o rifampicina ha reducido en un tercio la duración del tratamiento antituberculoso y en dos tercios la recidiva de la TB. La combinación disminuyó la duración del tratamiento a seis meses, lo que dio origen al régimen de "curso corto" actual. La pirazinamida se administra en dosis orales de 15 a 30 mg/kg al día.

EFECTOS ADVERSOS. La lesión hepática es el efecto farmacológico secundario más grave de la pirazinamida. Con una dosis oral total de 40 a 50 mg/kg, cerca de 15% de los pacientes desarrollan signos y síntomas de enfermedad

hepática, con ictericia en 2 a 3% y muerte por necrosis hepática en casos raros. Los regímenes actuales (15 a 30 mg/kg al día) son mucho más seguros. Antes de administrar la pirazinamida, todos los pacientes deben someterse a pruebas de función hepática, las cuales deben repetirse a intervalos frecuentes durante todo el periodo de tratamiento. Si hay evidencia de daño hepático significativo, el tratamiento debe suspenderse. La pirazinamida no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática, a menos que su empleo sea inevitable.

En casi todas las personas, la pirazinamida inhibe la excreción de urato y causa hiperuricemia, que puede producir episodios agudos de gota. Otras reacciones adversas de la pirazinamida incluyen artralgias, anorexia, náusea, vómito, disuria, malestar general y fiebre. Este fármaco no está aprobado en Estados Unidos para usarlo durante el embarazo, por la insuficiencia de los datos y por su potencial teratógeno.

ISONIAZIDA

La isoniazida (hidracida de ácido nicotínico, INH) es un fármaco primario para la TB. Todos los pacientes infectados con cepas sensibles a la INH deben recibir el fármaco, si lo toleran. La combinación isoniazida, pirazinamida y rifampicina representa un tratamiento de "curso corto" con mejores tasas de remisión.

MECANISMO DE ACCIÓN. La isoniazida entra a los bacilos por difusión pasiva. El fármaco no es un tóxico directo para el bacilo, sino que debe activarse hasta su forma tóxica dentro del bacilo mediante KatG, una catalasa-peroxidasa multifuncional. La forma activada del fármaco forma aductos con el NAD^+ y $NADP^+$ bacilares, lo que inhibe pasos esenciales en la síntesis de ácido micólico (pared celular) y de ácido nucleico (figura 56-3). Otros productos de la activación de la INH mediante KatG incluyen superóxido, H_2O_2, hidroperóxidos de alquilo y el radical NO, que quizá también contribuya a los efectos micobactericidas de la INH.

MECANISMOS DE RESISTENCIA. La resistencia de INH se relaciona con la mutación o deleción de katG, expresión excesiva de genes para inhA (confiere un nivel bajo de resistencia a INH y cierta resistencia cruzada con etionamida) y ahpC, así como mutaciones en gen *kasA*. La prevalencia de mutantes resistentes al fármaco es ~ 1 en 10^6 bacilos.

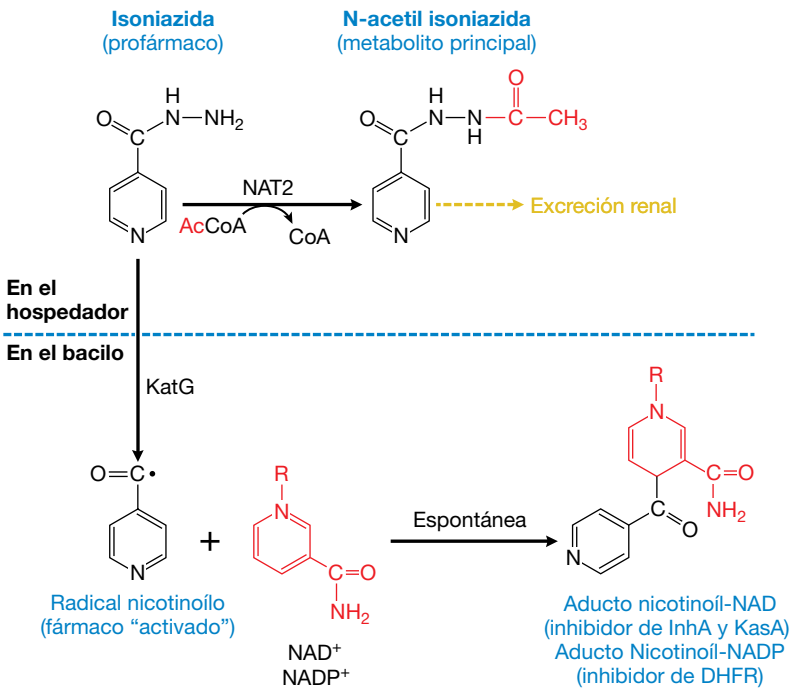


Figura 56-3 *Metabolismo y activación de isoniazida.* El profármaco isoniazida se metaboliza en los seres humanos mediante isoformas de NAT2 hasta su metabolito principal, N-acetil isoniazida, que se excreta por vía renal. La isoniazida difunde hacia el micoplasma, donde se "activa" mediante KatG (oxidasa/peroxidasa) hasta el radical nicotinoílo. El radical nicotinoílo reacciona en forma espontánea con NAD^+ para producir aductos que inhiben las enzimas esenciales en la síntesis de ácido micólico, un componente de la pared celular, y con $NADP^+$ para producir un inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos. InhA, proteína portadora de enoíl acilo; KasA, proteína sintasa del portador enoíl acilo; DHFR, dihidrofolato reductasa.

Como las cavidades tuberculosas pulmonares pueden contener hasta 10^7 a 10^9 microorganismos, puede anticiparse la resistencia preexistente en dichas cavidades de los pacientes sin tratamiento. Estos mutantes espontáneos se seleccionan y amplifican con la monoterapia. Por tanto, casi siempre se usan dos o más fármacos. Como las mutaciones que causan resistencia farmacológica son fenómenos independientes, la probabilidad de resistencia a dos antimicobacterianos es baja, ~ 1 en 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), una probabilidad baja, si se considera el número de bacilos implicados.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La biodisponibilidad de la isoniazida oral es ~ 100% para la dosis de 300 mg. La farmacocinética de la isoniazida se describe mejor con un modelo de un compartimiento, cuyos parámetros farmacocinéticos se encuentran en el cuadro 56-2. La isoniazida se metaboliza mediante arilamina *N*-aceriltransferasa tipo 2 (NAT2), codificada por una variedad de alelos NAT2* (figura 56-3). Antes, la depuración de isoniazida se clasificaba en dos grupos fenotípicos: sujetos con acetilación "lenta" y "rápida" (figura 56-4); en fecha reciente se cambió a una clasificación de tres grupos, se agregó el de sujetos con acetilación "intermedia". Esta variabilidad refleja la expresión de varios alelos de NAT2. La mayor parte (75 a 95%) de una dosis de isoniazida se excreta en 24 h, sobre todo como acetilisoniazida y ácido isonicotínico.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA MICROBIANAS. La mejor explicación de la destrucción microbiana con isoniazida es con el índice $AUC_{0\text{-}24}$/MIC. El surgimiento de resistencia tiene una relación estrecha con AUC/MIC y $C_{máx}$/MIC. Como el AUC es proporcional a la dosis/CL, la eficacia depende más de la dosis del fármaco y la depuración, y por tanto, de la actividad de las variedades polimorfas de *NAT-2*. Esto también sugiere que la división de la dosis total de isoniazida en tomas más frecuentes puede ser nociva en cuando al surgimiento de resistencia (figura 48-4).

USOS TERAPÉUTICOS. La isoniazida está disponible en comprimidos, elíxir y formulación parenteral. La dosis diaria total frecuente de isoniazida es 5 mg/kg, con un máximo de 300 mg. Los niños deben recibir 10 a 15 mg/kg al día (300 mg máximo). Deben administrarse 10 a 50 mg/día de piridoxina, vitamina B_6, con la isoniazida para minimizar los riesgos de toxicidad neurológica en personas predispuestas a la neuropatía (p. ej., desnutridos, adultos de edad avanzada, embarazadas, personas infectadas por VIH, diabéticos, alcohólicos y pacientes con hiperuricemia).

EFECTOS ADVERSOS. El metabolito inicial acetilisoniazida puede acetilarse más por efecto de NAT-2 hasta diacetilhidrazina, que no es tóxica. Como alternativa, la acetilisoniazida puede convertirse en acetilhidrazina y luego en

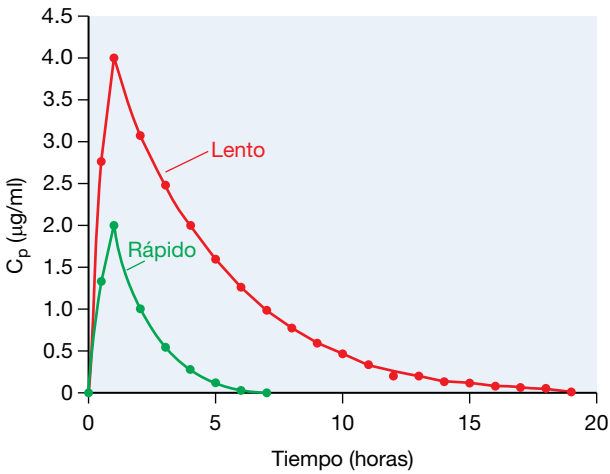


Figura 56-4 *Distribución multimodal de la depuración de INH debido a los polimorfismos de NAT2.* Un grupo de varones voluntarios equiparados recibieron INH (250 mg por vía oral) y se midieron las concentraciones plasmáticas (C_p) en el tiempo. Un tercio de los sujetos tuvo valores de *semivida* de eliminación de INH < 1.5 h; son los sujetos con *acetilación rápida*. Dos tercios tuvieron valores de semivida de eliminación de 2.1 a 4 h, con sugerencia de múltiples grupos, son los sujetos con *acetilación lenta*. Las gráficas de los datos medios (C_p contra tiempo después de la administración) demuestran los efectos farmacocinéticos del ritmo de la acetilación. Ambos grupos alcanzaron la $C_{pmáx}$ en una hora. Los sujetos con acetilación lenta (*línea roja*) alcanzaron una C_p más alta (4 µg/ml) con semivida de eliminación de 3 h; los sujetos con acetilación rápida (*línea verde*) alcanzaron una C_p máxima más baja (2 µg/ml) con semivida de eliminación de 1 h. El ritmo de acetilación refleja la expresión variable de las formas polimórficas activa y defectuosa de NAT2. Los sujetos con acetilación lenta tienen mayor riesgo de efectos farmacológicos secundarios de INH, sulfonamidas y procainamida; es posible que los individuos con acetilación rápida tengan menores respuestas a las dosis estándar de estos fármacos, pero mayor riego por la bioactivación de los carcinógenos arilamina/hidrazina mediante NAT2. En fecha reciente, los investigadores identificaron tres subgrupos de eliminación para el metabolismo de INH: *rápido, lento* e *intermedio* (alelos rápido y lento codominantes).

metabolitos hepatotóxicos por efecto de CYP2E1. Por tanto, los sujetos con acetilación rápida eliminan la acetilhidrazina pronto, mientras que aquellos con acetilación lenta o inducción de CYP2E1 generan más metabolitos tóxicos. La rifampicina es un inductor potente de CYP2E1, que es el mecanismo por el cual potencia la hepatotoxicidad de isoniazida. Los pacientes tratados con isoniazida a menudo tienen concentraciones séricas elevadas de aminotransferasas (de alanina y aspartato). Menos de ~ 0.1% de todos los sujetos tratados con este fármaco desarrollan una lesión hepática grave. El daño hepático es raro en pacientes < 20 años de edad, pero la incidencia aumenta con la misma. El riesgo general se eleva a ~ 3% con la administración concomitante de rifampicina. La mayoría de los casos de hepatitis ocurren cuatro a ocho semanas después de iniciar el tratamiento.

Si no se administra piridoxina al mismo tiempo, cerca de 2% de los pacientes que reciben 5 mg/kg al día de isoniazida desarrolla neuritis periférica. La neuropatía es más frecuente en los sujetos con acetilación "lenta" y en aquellos con diabetes mellitus, desnutrición o anemia. Otras reacciones adversas neurológicas incluyen convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, neuritis y atrofia óptica, sacudidas musculares, mareo, ataxia, parestesias, estupor y encefalopatía tóxica. Es posible que durante el uso del fármaco se presenten alteraciones mentales.

También es factible que los pacientes desarrollen hipersensibilidad a la isoniazida, así como reacciones hemáticas. En ocasiones se han atribuido síntomas artríticos a este fármaco. Las reacciones diversas relacionadas con el uso de isoniazida incluyen xerostomía, molestia epigástrica, metahemoglobinemia, tinnitus y retención urinaria. También hay reportes de un síndrome inducido por el fármaco parecido al lupus eritematoso sistémico.

SOBREDOSIS DE ISONIAZIDA. La sobredosis de isoniazida se relaciona con la siguiente tríada clínica:

- Convulsiones resistentes al tratamiento con difenilhidantoinato y barbitúricos.
- Acidosis metabólica con discrepancia aniónica resistente al tratamiento con bicarbonato de sodio.
- Coma.

El tratamiento incluye cese del fármaco y administración intravenosa de piridoxina durante 5 a 15 min en proporción gramo a gramo con la isoniazida oral. Si se desconoce la dosis de isoniazida, deben administrarse 70 mg/kg de piridoxina. En pacientes con convulsiones se utilizan benzodiacepina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. La isoniazida es un inhibidor potente de CYP2C19, CYP3A, e inhibidor débil de CYP2D6. Sin embargo, induce la CYP2E1. Influye en los fármacos metabolizados mediante estas enzimas (cuadro 56-4).

ETAMBUTOL

El clorhidrato de etambutol es un compuesto hidrosoluble y termoestable.

MECANISMO DE ACCIÓN. El etambutol inhibe la arabinosil transferasa III (cataliza la transferencia de arabinosa en la biosíntesis de arabinogalactano), lo que altera el ensamble de la pared celular micobacteriana.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. El etambutol tiene actividad contra una amplia variedad de micobacterias. Las MIC del etambutol son 0.5 a 2 mg/L en los aislados clínicos de *M. tuberculosis*, ~ 0.8 mg/L para *M. kansasii* y 2 a 7.5 mg/L para *M. avium*. También son susceptibles las siguientes especies: *Mycobacterium gordonae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*. Sin embargo, la mayoría de las cepas de *M. xenopi*, *M. fortuitum* y *M. chelonae* es resistente.

Cuadro 56-4

Interacciones farmacológicas de la isoniazida mediante inhibición e inducción de isoenzimas CYP.

FÁRMACO CONCOMITANTE	ISOFORMA DE CYP	REACCIONES ADVERSAS
Carbamazepina	Inhibición de CYP3A	Toxicidad neurológica
Diazepam	Inhibición de CYP3A y CYP2C19	Sedación y depresión respiratoria
Difenilhidantoinato	Inhibición de CYP2C19	Toxicidad neurológica
Etosuximida	Inhibición de CYP3A	Comportamiento psicótico
Isoflurano y enflurano	Inducción de CYP2E1	Menor efectividad
Paracetamol	Inhibición-inducción de CYP2E1	Hepatotoxicidad
Teofilina	Inhibición de CYP3A	Convulsiones, palpitaciones, náusea
Vincristina	Inhibición de CYP3A	Debilidad y hormigueo en extremidades
Warfarina	Inhibición de CYP2C9	Posibilidad de aumento de hemorragia (un solo caso reportado)

MECANISMOS DE RESISTENCIA. *In vitro*, la resistencia micobacteriana al fármaco se desarrolla a través de mutaciones en el gen *embB*, que codifica las arabinosil transferasas. El aumento en la actividad de la bomba de salida induce resistencia a la isoniazida y al etambutol *in vitro*.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La biodisponibilidad del etambutol oral es ~ 80%. El declive en este fármaco es biexponencial, con semivida de 3 h en las primeras 12 h y semivida de 9 h entre las 12 y 24 h, debido a la redistribución del compuesto. La depuración y el V_d son mayores en niños que en adultos, con base en los kilogramos. Con frecuencia, la absorción es lenta e incompleta en niños, por lo que a menudo no se alcanza una concentración máxima adecuada del fármaco con la administración corriente. El cuadro 56-2 presenta los datos farmacocinéticos de este compuesto. Cerca de 80% del etambutol no se metaboliza y se excreta por vía renal. Por tanto, en caso de insuficiencia renal, la dosis debe ser de 15 a 25 mg/kg tres veces a la semana, no todos los días. El resto del etambutol (~ 20%) se excreta como aldehído y derivados del ácido dicarboxílico (producido por alcohol y aldehído deshidrogenasas).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA MICROBIANAS. La destrucción de *M. tuberculosis* con etambutol se optimiza mediante el índice AUC/MIC, mientras que contra la infección diseminada por MAC se optimiza mediante $C_{máx}$/MIC. Por tanto, para optimizar la destrucción microbiana, las dosis de 25 mg/kg en días alternos a 50 mg/kg dos veces por semana pueden ser mejor que las dosis diarias de 15 mg/kg.

USOS TERAPÉUTICOS. El etambutol está disponible para administración oral en comprimidos que contienen el D-isómero. Se emplea en el tratamiento de la TB, infección diseminada por MAC e infección por *M. kansasii*.

EFECTOS ADVERSOS. El etambutol causa muy pocas reacciones adversas graves: ~ 1% experimenta disminución de la agudeza visual a causa de neuritis óptica reversible, 0.5% desarrolla exantema y 0.3%, fiebre de origen farmacológico. Otras reacciones adversas observadas incluyen prurito, dolor articular, trastornos GI, dolor abdominal, malestar general, cefalea, mareo, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones. El tratamiento con etambutol aumenta la concentración sanguínea de urato en ~ 50% de los pacientes debido al decremento en la excreción renal de ácido úrico.

AMINOGLUCÓSIDOS: ESTREPTOMICINA, AMIKACINA Y KANAMICINA

La estreptomicina, amikacina y kanamicina se usan en el tratamiento de las infecciones micobacterianas. Estos aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas al unirse con la subunidad ribosómica 30S (figura 54-2). Las propiedades farmacológicas y las aplicaciones terapéuticas de los aminoglucósidos se describen con detalle en el capítulo 54.

Las MIC de los tres aminoglucósidos para *M. tuberculosis* en caldo de Middlebrook son 0.25 a 3 mg/L. Para *M. avium*, las MIC de estreptomicina y amikacina son 1 a 8 mg/L; las de kanamicina son 3 a 12 mg/L. *M. kansasii* a menudo es susceptible a estos fármacos, pero otras micobacterias no tuberculosas sólo son sensibles en ocasiones.

RESISTENCIA BACTERIANA. Existe resistencia primaria a estreptomicina en 2 a 3% de los aislados clínicos de *M. tuberculosis*. La resistencia se debe a mutaciones en dos componentes de la subunidad ribosómica 30S, *rpsL* y *rrs*; en el gen *gidB* de la rRNA metiltransferasa y en las bombas de salida.

CLOFAZIMINA

La clofazimina es un pigmento de riminofenazina liposoluble que se descontinuó en 2005, pero permanece autorizado como fármaco sin interés comercial.

MECANISMO DE ACCIÓN. La clofazimina tiene actividad antibacteriana y antiinflamatoria mediante la inhibición de los macrófagos, células T, neutrófilos y complemento. Este fármaco está recomendado como componente del régimen farmacológico múltiple para la lepra. También es útil para el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas (úlcera de Buruli) causadas por *Mycobacterium ulcerans*. Los posibles mecanismos de acción incluyen:

- Interrupción de la membrana.
- Inhibición de la fosfolipasa A_2 micobacteriana.
- Inhibición del transporte microbiano de K^+.
- Generación de peróxido de hidrógeno.
- Interferencia con la cadena de transporte electrónico bacteriana.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. Las MIC para *M. avium* son 1 a 5 mg/L; para *M. tuberculosis* son ~ 1.0 mg/L. También tiene actividad contra muchas bacterias grampositivas.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La clofazimina se administra por vía oral en dosis de hasta 300 mg/día. Su biodisponibilidad es variable (45 a 60%) y aumenta dos veces con las comidas ricas

en grasa y disminuye 30% con los antiácidos. Después de una sola dosis de 200 mg de clofazimina, el tiempo hasta alcanzar la $C_{máx}$ ($t_{máx}$) es 5.3 a 7.8 h. Después de la administración repetida y prolongada, la semivida es ~ 70 días. El cuadro 56-2 presenta los datos farmacocinéticos. La clofazimina se metaboliza en el hígado.

EFECTOS ADVERSOS. Entre 40 y 50% de los pacientes experimenta trastornos del tubo digestivo. En personas que murieron después de dolor abdominal se demostró depósito de cristales en la mucosa intestinal, hígado, bazo y ganglios linfáticos abdominales. La mayoría de los pacientes experimenta un cambio en la coloración de las secreciones corporales, ojos y piel.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. La dapsona puede inhibir los efectos antiinflamatorios.

FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas son inhibidores de la DNA girasa (capítulo 52). Los fármacos como la ofloxacina y la ciprofloxacina ocupan la segunda línea como antituberculosos desde hace muchos años, pero están limitados por el rápido desarrollo de resistencia.

La adición de grupos halógeno C8 y metoxi C8 reduce mucho la propensión a la resistencia farmacológica. De las C8 metoxi quinolonas, la *moxifloxacina* (aprobada por la FDA para infecciones no tuberculares) es la más avanzada en las pruebas clínicas como antituberculoso. La moxifloxacina se ha estudiado para sustituir a la isoniazida o al etambutol.

USOS TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS. En pacientes con TB, la moxifloxacina (400 mg/día) tiene efectos bactericidas similares a los de las dosis corriente de isoniazida. Cuando sustituye al etambutol en el régimen farmacológico múltiple corriente, 400 mg al día de moxifloxacina producen la conversión más rápida del esputo a las cuatro semanas que el etambutol. Hoy en día, la moxifloxacina se valora en un estudio fase 3 que al final podría derivar en un tratamiento antituberculoso de cuatro meses, comparado con la duración actual de seis meses.

TMC-207 (R207910)

MECANISMO DE ACCIÓN. TMC-207 es una diarilquinona experimental para el tratamiento de la TB resistente a múltiples fármacos. El compuesto se dirige contra el metabolismo energético bacilar, actúa en la subunidad de la ATP sintasa de *M. tuberculosis* e inhibe la actividad de la bomba de protones de la ATP sintasa. La MIC de TMC-207 para *M. tuberculosis* es 0.03 a 0.12 mg/L. Tiene actividad adecuada contra *MAC*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. szulgai* y *M. asbscessus*.

FARMACOCINÉTICA, EFICACIA Y USOS TERAPÉUTICOS. Un régimen de TMC-207 de 400 mg al día durante dos semanas, seguido por 200 mg tres veces al día se agregó a un régimen de base de segunda línea con kanamicina o amikacina, ofloxacina con o sin etambutol en pacientes con TB resistente a isoniazida y a rifampicina (MDRTB); se logró la conversión del esputo a las ocho semanas en ~ 50% de los sujetos con TMC-207, pero en sólo 9% de los que no lo recibieron.

EFECTOS ADVERSOS. Las reacciones adversas observadas en el número limitado de pacientes expuestos a este fármaco experimental son leves; incluyen náusea en 26% de los sujetos y diarrea en 13%, con otros efectos (p. ej., artralgia, dolor en las extremidades e hiperuricemia) en una pequeña proporción de sujetos.

PA-824

PA-284 es un compuesto experimental, un profármaco nitroimidazopirano que requiere activación bacteriana mediante un paso de nitro-reducción, similar al metronidazol, con cuya estructura tiene relación. La activación requiere una glucosa-6-fosfato deshidrogenasa específica, FGD1.

MECANISMO DE ACCIÓN. PA-824 inhibe la síntesis de ácido micólico y proteínas de *M. tuberculosis*. Otro mecanismo implica la generación de una especie reactiva de nitrógeno, como NO, mediante el metabolito des-nitro de PA-824, que luego aumenta la destrucción de los bacilos intracelulares persistentes sin replicación por parte del sistema inmunitario innato.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. *In vitro*, el fármaco mata los bacilos *M. tuberculosis* que no se replican y están en condiciones anaeróbicas y también a las bacterias que se replican en aire ambiental. Las MIC de PA-824 contra *M. tuberculosis* van de 0.15 a 0.25 mg/L, pero el compuesto carece de actividad contra otras micobacterias.

RESISTENCIA BACTERIANA. La proporción de mutantes resistentes a 5 mg/L de PA-824 es 10^{-6}. Es posible el aumento de resistencia por cambios en la estructura de FGD (*F420-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase*), resultado de mutaciones puntuales en el gen *fgd*. Sin embargo, también se han identificado aislados resistentes que carecen de mutaciones *fgd*, por lo que es posible que la resistencia también se deba a otros mecanismos.

ETIONAMIDA

La etionamida es un congénere de la tioisonicotinamida.

MECANISMO DE ACCIÓN. La etionamida es un profármaco que se activa a un sulfóxido mediante la monooxigenasa específica para la NADPH micobacteriana (EthaA), y luego a 2-etil-4-aminopiridina. Aunque estos productos no son tóxicos para las micobacterias, se cree que un intermediario transitorio muy relacionado es el antibiótico activo. Como la isoniazida, la etionamida inhibe el crecimiento micobacteriano mediante la inhibición de la actividad del producto génico *inhA*, la enoíl-ACP reductasa de la ácido graso sintasa II. Ambos fármacos inhiben la biosíntesis de ácido micólico, con el daño consecuente a la síntesis de la pared celular.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. La multiplicación de *M. tuberculosis* se suprime con concentraciones de etionamida que van de 0.6 a 2.5 mg/L. Una concentración ≤ 10 mg/L inhibe ~ 75% de las micobacterias fotocromógenas; los escotocromógenos son más resistentes.

RESISTENCIA BACTERIANA. La resistencia se produce sobre todo por cambios en la enzima que activa la etionamida. Las mutaciones en el gen *inhA* producen resistencia a la etionamida y a la isoniazida.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La biodisponibilidad de etionamida oral se aproxima al 100%. La farmacocinética se explica bien con el modelo de un compartimiento, con absorción y eliminación de primer orden; los valores farmacocinéticos se muestran en el cuadro 56-2. Su semivida es ~ 2 h. La etionamida se elimina por metabolismo hepático. Los metabolitos se excretan en la orina. Este fármaco sólo se administra por vía oral. La dosis inicial para los adultos es 250 mg c/12 h; se incrementa en 125 mg/día cada cinco días hasta alcanzar una dosis de 15 a 20 mg/kg al día. La dosis máxima es de 1 g al día. Es mejor administrar este fármaco con las comidas en dosis divididas para minimizar la irritación gástrica. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/kg al día divididos en dos dosis, sin rebasar 1 g al día.

EFECTOS ADVERSOS. Cerca de 50% de los pacientes es incapaz de tolerar una dosis individual mayor de 500 mg debido a trastornos del tubo digestivo. Las reacciones más frecuentes son anorexia, náusea, vómito, irritación gástrica y diversos síntomas neurológicos. Son frecuentes la hipotensión postural, depresión mental, somnolencia y astenia. Las convulsiones y la neuropatía periférica son raras. Otras reacciones referibles al sistema nervioso incluyen trastornos olfatorios, visión borrosa, diplopía, mareo, parestesias, cefalea, inquietud y temblores. La piridoxina (vitamina B_6) alivia los síntomas neurológicos y se recomienda su administración concomitante. También se han observado exantemas cutáneos alérgicos graves, púrpura, estomatitis, ginecomastia, impotencia, menorragia, acné y alopecia. Además es posible que se perciba un sabor metálico. El uso de etionamida se relaciona con hepatitis en 5% de los casos. Es obligado valorar la función hepática a intervalos regulares en pacientes que toman este fármaco.

ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO

El ácido para-aminosalicílico (PAS) fue el primer tratamiento efectivo para la tuberculosis.

MECANISMO DE ACCIÓN. El PAS es un congénere del ácido *para*-aminobenzoico, el sustrato de la dihidropteroato sintasa (*fol*P1/P2); esta similitud estructural explica la acción propuesta del PAS como inhibidor competitivo de la enzima (figura 56-5). El PAS es un inhibidor débil de la dihidropteroato sintasa *in vitro*; además, sólo 37% de los aislados clínicos resistentes a PAS o de los mutantes espontáneos codifican una mutación en alguno de los genes para enzimas de la vía del folato o la biosíntesis de los nucleótidos de timina. Asimismo, las mutaciones en *thyA* (el gen de la timidilato sintasa) producen resistencia al fármaco sólo en una minoría de los aislados resistentes a fármacos. Es probable que las acciones no identificadas de PAS tengan funciones importantes en sus efectos antituberculosos.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. PAS es un bacteriostático. *In vitro*, la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* es sensible a una concentración de 1 g/L. No tiene actividad contra otras bacterias.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. El PAS se administra por vía oral en dosis diarias de 12 g dividida en tres partes iguales. Los niños deben recibir 150 a 300 mg/kg al día divididos en tres o cuatro dosis. La biodisponibilidad del PAS oral es > 90%. Los datos farmacocinéticos se muestran en el cuadro 56-2. La $C_{pmáx}$ aumenta 1.5 veces y el AUC 1.7 veces si se administra con alimentos; en realidad, el PAS debe tomarse con alimentos, lo que también reduce la irritación gástrica. Este fármaco se *N*-acetila en el hígado hasta *N*-acetil PAS, una toxina hepática potencial. Más de 80% del fármaco se excreta en la orina; > 50% se encuentra como el compuesto acetilado. La excreción de PAS disminuye en presencia de disfunción renal, lo que amerita un decremento en la dosis.

EFECTOS ADVERSOS. La incidencia de las reacciones adversas vinculadas con el uso de PAS es ~ 10 a 30%. Predominan los trastornos del tubo digestivo y a menudo limitan el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Entre 5 y 10% de los pacientes presentan reacciones de hipersensibilidad, que se manifiestan por erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia y otras alteraciones sanguíneas.

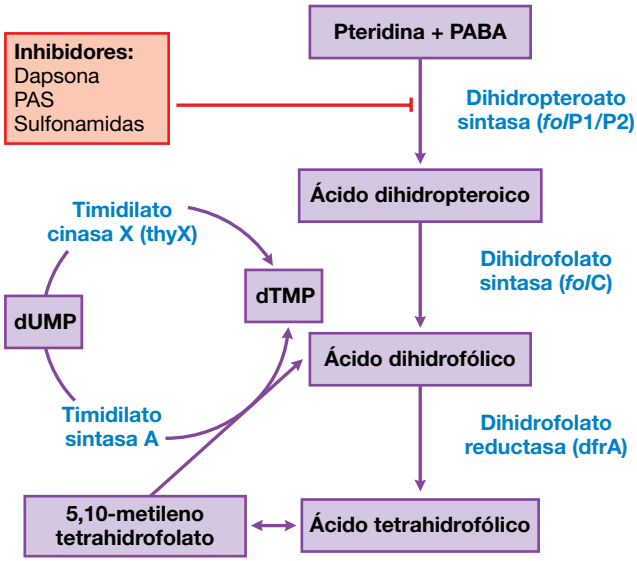


Figura 56-5 *Efectos de los antimicrobianos en el metabolismo del folato y la síntesis de desoxinucleótidos.* En este caso hay dos formas de timidilato sintasa relevantes: la forma humana, thyA (EC 2.1.1.45) y la forma bacteriana, thyX (EC 2.1.1.148); es probable que las diferencias moleculares permitan el desarrollo de inhibidores de formas específicas.

CICLOSERINA

La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptococcus orchidaceous* y se usa en el tratamiento múltiple de la TB cuando los fármacos de primera línea fracasaron.

MECANISMO DE ACCIÓN. La cicloserina es un congénere de la D-alanina. D-alanil-D-alanina es un componente esencial del peptidoglucano de la pared celular bacteriana (figura 55-4). La cicloserina inhibe dos enzimas necesarias para la incorporación de alanina en la pared celular: una racemasa que convierte la L-alanina en D-alanina, y una ligasa que une dos D-alaninas para formar el D-alanil-D-alanina.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y RESISTENCIA. La cicloserina inhibe *M. tuberculosis* en concentraciones de 5 a 20 mg/L. Tiene actividad adecuada contra MAC, enterococos, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Nocardia* y *Chlamydia*. La resistencia a *M. tuberculosis* se desarrolla en 10 y 82% de los aislados clínicos. Todavía se desconocen las mutaciones implicadas en la resistencia de micobacterias patógenas a la cicloserina.

ADMINISTRACIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. La dosis usual para adultos es 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día. La cicloserina oral se absorbe casi por completo. La $C_{máx}$ plasmática se alcanza en 45 min en condiciones de ayuno, pero se retrasa hasta 3.5 h con una comida rica en grasa. El cuadro 56-2 muestra los valores farmacocinéticos. La cicloserina se distribuye bien en todo el cuerpo. Cerca de 50% del fármaco se excreta en la orina sin cambios en las primeras 12 h; en total, 70% se recupera en la forma activa durante un periodo de 24 h. El fármaco puede acumularse hasta concentraciones tóxicas en pacientes con insuficiencia renal. Cerca de 60% del compuesto se elimina por hemodiálisis.

EFECTOS ADVERSOS. Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes; ocurren hasta en 50% de los pacientes que toman 1 g al día, tanto que a este fármaco en ocasiones se le llama "psico-serina". Los síntomas van desde cefalea y somnolencia hasta la psicosis grave, convulsiones e ideas suicidas. Las dosis elevadas de cicloserina o el consumo simultáneo de alcohol aumentan el riesgo de convulsiones. La cicloserina está contraindicada en personas con antecedente de epilepsia y debe usarse con cautela en aquellos con antecedente de depresión.

CAPREOMICINA

Es un péptido cíclico antimicobacteriano. Su actividad antimicobacteriana es similar a la de los aminoglucósidos, igual que sus efectos farmacológicos secundarios, por lo que la capreomicina no debe administrarse con otros fármacos que dañen el par craneal VIII. La resistencia bacteriana a capreomicina se desarrolla cuando se usa sola; tales microorganismos adquieren resistencia cruzada a kanamicina y neomicina. Las reacciones adversas relacionadas con

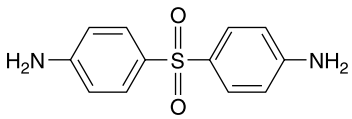
el uso de capreomicina incluyen pérdida auditiva, tinnitus, proteinuria transitoria, cilindruria y retención de nitrógeno. Es frecuente la eosinofilia; también se han observado leucocitosis, leucopenia, exantemas y fiebre. La capreomicina es un antituberculoso de segunda línea. La dosis recomendada es 1 g (no más de 20 mg/kg) al día durante 60 a 120 días, seguido de 1 g dos o tres veces por semana.

MACRÓLIDOS

La farmacología, actividad antibacteriana y mecanismos de resistencia de los macrólidos se describen en el capítulo 55. La azitromicina y la claritromicina se usan en el tratamiento de MAC.

DAPSONA

La dapsona es un fármaco de amplio espectro con efectos contra las bacterias protozoarios y hongos.



DAPSONA

MECANISMO DE ACCIÓN. La dapsona (DDS, diamino-difenilsulfona) es un análogo estructural del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) e inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintasa (*fol*P1/P2) en la vía del folato que se muestra en la figura 56-5 (también figura 52-1). Los efectos antiinflamatorios de la dapsona se deben a la inhibición del daño tisular por los neutrófilos. Este fármaco se usa mucho para el acné, pero no se recomienda este tratamiento.

EFECTOS ANTIMICROBIANOS

Antibacteriano. La dapsona es bacteriostático contra *M. leprae* en concentraciones de 1 a 10 mg/L. Más de 90% de los aislados clínicos de MAC y *M. kansasii* tienen una MIC ≤ 8 mg/L, pero las MIC para los aislados de *M. tuberculosis* son elevadas. Tiene poca actividad contra otras bacterias.

Antiparasitario. La dapsona es muy efectiva contra *Plasmodium falciparum*, con IC_{50} de 0.006 a 0.013 mg/ml (0.6 a 1.3 mg/L), incluso en cepas resistentes a la sulfadoxina y pirimetamina. La dapsona tiene una IC_{50} de 0.55 mg/L contra los taquizoítos de *Toxoplasma gondii*.

Antimicótico. La dapsona es efectiva en concentraciones de 0.1 mg/L contra el hongo *Pneumocystic jiroveci*.

RESISTENCIA FARMACOLÓGICA. La resistencia a la dapsona se debe sobre todo a mutaciones de genes que codifican la dihidropteroato sintasa (figura 56-5).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. Después de la administración oral, la absorción es completa; la semivida de eliminación es de 20 a 30 h. La farmacocinética poblacional de la dapsona se presenta en el cuadro 56-2. La dapsona se somete a *N*-acetilación por efecto de NAT2 y a *N*-oxidación hasta hidroxilamina de dapsona mediante CYP2E1 y CYP2C. La hidroxilamina de dapsona penetra a los eritrocitos, lo que induce formación de metahemoglobina. Las sulfonas (p. ej., dapsona) tienden a retenerse hasta tres semanas en la piel y el músculo, pero sobre todo en el hígado y los riñones. La reabsorción intestinal de las sulfonas excretadas en la bilis contribuye a la retención prolongada en la corriente sanguínea; por esta razón se recomienda la interrupción periódica del tratamiento. Cerca de 70 a 80% de una dosis de dapsona se excreta en la orina como mono-*N*-glucurónido acidolábil y mono-*N*-sulfamato.

USOS TERAPÉUTICOS. La dapsona se administra por vía oral. Sus aplicaciones en el tratamiento de la lepra se describen más adelante. La dapsona se combina con clorproguanilo para el tratamiento del paludismo. Sus efectos antiinflamatorios son la base del tratamiento para el penfigoide, dermatitis herpetiforme, enfermedad ampollar por IgA lineal, condritis recidivante y úlceras causadas por la araña reclusa parda.

DAPSONA Y DEFICIENCIA DE G6PD. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) protege a los eritrocitos contra el daño oxidativo. Sin embargo, la deficiencia de esta enzima se encuentra en casi 500 millones de personas en todo el mundo. La dapsona, un oxidante, causa hemólisis grave en pacientes con deficiencia de G6PD. Por tanto, siempre que sea posible debe realizarse la prueba para descartar esta deficiencia antes de usar dapsona.

OTROS EFECTOS ADVERSOS. Las dosis ≤ 100 mg en personas sanas y ≤ 50 mg en individuos sanos con deficiencia de G6PD no causan hemólisis. La hemólisis se desarrolla casi en todas las personas tratadas con 200 a 300 mg de dapsona al día; la metahemoglobinemia también es frecuente. Una deficiencia genética en la metahemoglobina reductasa dependiente de NADH puede causar metahemoglobinemia grave después de administrar dapsona. Hay reportes de casos aislados de cefalea, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatía periférica reversible, fiebre de origen farmacológico, hematuria, prurito, psicosis y diversos exantemas. En ocasiones causa un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa que puede ser letal.

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

La tuberculosis no se produce por una sola especie, sino por una combinación de especies que tienen una similitud de 99.9% en los nucleótidos. El complejo incluye *M. tuberculosis (typus humanus)*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis* y *M. microti*. Todos causan tuberculosis, pero *M. microti* causa sólo unos cuantos casos humanos.

TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. Con la monoterapia antituberculosa, el surgimiento de resistencia vuelve inefectivos a los fármacos. Las tasas de mutación de los antituberculosos de primera línea están entre 10^{-7} y 10^{-10}, por lo que la probabilidad de resistencia es elevada a cualquier fármaco en pacientes con tuberculosis cavitaria que tengan ~ 10^9 unidades formadoras de colonias (CFU) de bacilos en una lesión pulmonar de 3 cm. Sin embargo, la probabilidad de que los bacilos desarrollen mutaciones a dos o más fármacos distintos es el producto de dos tasas de mutación (entre 1 en 10^{14} y 1 en 10^{20}), una probabilidad aceptable de surgimiento de resistencia baja. *Por tanto, en la actualidad sólo se recomienda el tratamiento antituberculoso combinado.* El tratamiento con múltiples fármacos ha permitido reducir la duración de la terapéutica.

La isoniazida, pirazinamida, rifampicina, etambutol y estreptomicina se consideran antituberculosos de primera línea. La moxifloxacina está en estudio como fármaco de primera línea. Los compuestos de primera línea son más eficaces y tolerables que los de segunda línea, que incluyen etionamida, PAS, cicloserina, amikacina, kanamicina y capreomicina.

TIPOS DE TRATAMIENTOS ANTITUBERCULOSOS

PROFILAXIS. Después de la infección con *M. tuberculosis*, ~ 10% de las personas desarrollan enfermedad activa en algún momento. El riesgo más alto de reactivación tuberculosa es en personas con reacción ≥ 5 mm en la prueba cutánea con tuberculina de Mantoux que además caen en alguna de las siguientes categorías: exposición reciente a TB, infección concurrente de VIH o inmunodeprimidos. Si la prueba cutánea con tuberculina es ≥ 10 mm, existe un riesgo elevado de TB en los inmigrantes recientes (≤ 5 años) de regiones con alta prevalencia de TB, niños menores de cuatro años de edad, consumidores de drogas intravenosas, así como residentes y empleados de instituciones con congregaciones de alto riesgo. Cualquier persona con una reacción > 15 mm en la prueba cutánea también tiene un riesgo elevado. En estos pacientes con riesgo alto de TB activa se recomienda la profilaxis para evitar la enfermedad activa. La profilaxis consiste en isoniazida oral, 300 mg al día o dos veces por semana, durante seis meses en adultos. Las personas que no pueden tomar isoniazida deben recibir rifampicina, 10 mg/kg al día por cuatro meses. En los niños se usa isoniazida, 10 a 15 mg/kg al día (máximo 300 mg), o 20 a 30 mg dos veces a la semana bajo observación directa de la administración durante nueve meses. En niños que no toleran la isoniazida se recomienda rifampicina 10 a 20 mg/kg al día durante seis meses.

TRATAMIENTO DEFINITIVO. El actual régimen corriente para TB susceptible a fármacos consiste en isoniazida (5 mg/kg, máximo 300 mg/día), rifampicina (10 mg/kg, máximo 600 mg/día) y pirazinamida (15 a 30 mg/kg, máximo 2 g/día) durante dos meses, seguido de rifampicina intermitente, 10 mg/kg y 15 mg/kg de isoniazida dos o tres veces a la semana durante cuatro meses. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/kg de isoniazida al día (300 mg máximo). Puede usarse la rifabutina 5 mg/kg al día durante todos los seis meses de tratamiento en pacientes adultos infectados por VIH porque la rifampicina puede tener una interacción adversa con algunos antirretrovirales y reduce su efectividad. En caso de resistencia a la isoniazida, el tratamiento inicial también debe incluir etambutol (15 a 20 mg/kg al día) o estreptomicina (1 g/día) hasta que se documente la susceptibilidad a isoniazida. Las dosis de etambutol en niños son de 15 a 20 mg/kg al día (máximo 1 g) o 50 mg/kg dos veces a la semana (2.5 g). Como es difícil vigilar la agudeza visual en niños menores de cinco años, debe tenerse cautela cuando se use etambutol en este grupo.

Los primeros dos meses del régimen de cuatro fármacos se denominan fase inicial del tratamiento, y los últimos cuatro meses son la fase de continuación. La rifapentina (10 mg/kg una vez a la semana) puede sustituirse por rifampicina para la fase de continuación en pacientes sin evidencia de infección por VIH o TB cavitaria. Se administra piridoxina (vitamina B_6) (10 a 50 mg/día) con la isoniazida para minimizar los riesgos de toxicidad neurológica en pacientes predispuestos a la neuropatía. La duración del tratamiento para la TB pulmonar susceptible a fármacos es seis meses. Debe usarse un régimen de nueve meses para pacientes con enfermedad cavitaria que todavía tienen cultivo positivo del esputo a los dos meses. La mayoría de los casos de TB extrapulmonar se trata durante seis meses. La meningitis tuberculosa es una excepción y requiere nueve a 12 meses de tratamiento. Además se recomiendan los corticoesteroides para la pericarditis TB; los resultados de un metaanálisis sugieren que deben usarse en la meningitis tuberculosa.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS. En caso de resistencia documentada, el tratamiento debe basarse en la evidencia de susceptibilidad, y debe incluir:

- Al menos tres fármacos a los que el patógeno sea susceptible, con al menos un antituberculoso inyectable.
- En caso de TB resistente a múltiples fármacos, usar cuatro a seis medicamentos para obtener mejores resultados.
- Al menos 18 meses de tratamiento.

La adición al régimen de una fluoroquinolona y resección quirúrgica de las lesiones principales se relacionan con mejores resultados. En la actualidad no hay datos para apoyar el tratamiento intermitente.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS CONTRA EL COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM* (*MAC*)

El *MAC* está conformado al menos por dos especies: *M. intracellulare* y *M. avium*. *M. intracellulare* causa enfermedad pulmonar a menudo en personas inmunocompetentes. *M. avium* se divide además en varias subespecies: *M. avium* subespecie *hominissuis* causa enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos, *M. avium* subespecie *paratuberculosis* se ha implicado en la causa de la enfermedad de Crohn y *M. avium* subespecie *avium* causa la tuberculosis de las aves. Estas bacterias son ubicuas en el ambiente y pueden encontrarse en el agua, alimentos y el suelo.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN PULMONAR POR *MAC*

M. intracellulare a menudo infecta a pacientes inmunocompetentes. En las personas con diagnóstico reciente de neumonía por *MAC* se recomienda tratamiento triple: una rifamicina, etambutol y un macrólido. De los macrólidos pueden usarse claritromicina o azitromicina orales. La rifampicina es a menudo la rifamicina de elección. La claritromicina, 1 000 mg, o azitromicina, 500 mg, se combinan con 25 mg/kg de etambutol y 600 mg de rifampicina; se administran tres veces por semana para la enfermedad nodular y bronquiectásica. El tratamiento se continúa 12 meses después de obtener un cultivo negativo. Los mismos fármacos se administran a pacientes con enfermedad cavitaria, pero la posología es: 250 mg de azitromicina, 15 mg/kg de etambutol y 600 mg de rifampicina. Se recomiendan estreptomicina o kanamicina parenterales en dosis de 15 mg/kg como el cuarto fármaco. La duración del tratamiento es igual que para la enfermedad nodular. En la enfermedad pulmonar avanzada o durante un nuevo tratamiento, la rifabutina 300 mg al día puede sustituir a la rifampicina. Como la susceptibilidad a claritromicina se relaciona con el resultado, el riesgo de fracaso es alto cuando se documentan MIC elevadas para claritromicina. Los pacientes con riesgo de fracaso terapéutico también incluyen a los que tienen enfermedad cavitaria, quizá por la mayor cantidad de bacilos. Incluso con estos regímenes, el éxito a largo plazo todavía es bastante limitado (~ 50%).

TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD DISEMINADA POR COMPLEJO *M. AVIUM*

La enfermedad diseminada por *MAC* se debe a *M. avium* en 95% de los casos. Es un padecimiento del paciente inmunodeprimido. Las personas con riesgo de infección son las que tienen otras infecciones oportunistas, que están colonizadas con MAC o que tienen una carga de RNA de VIH > 5 $\log_{10}$ copias/mm^3.

Los síntomas de la enfermedad diseminada son inespecíficos e incluyen fiebre, transpiración nocturna, pérdida de peso, aumento de fosfatasa alcalina sérica y anemia al momento del diagnóstico. Sin embargo, cuando la enfermedad se presenta en pacientes que ya reciben tratamiento antirretroviral, puede manifestarse como enfermedad focal en los ganglios linfáticos, osteomielitis, neumonitis, pericarditis, abscesos en la piel o tejidos blandos, úlceras genitales o infección del SNC.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO. La monoterapia con azitromicina oral 1 200 mg una vez a la semana o claritromicina 500 mg c/12 h se inicia cuando los pacientes tienen una cuenta de células CD4 < 50/mm^3. A las personas intolerantes a los macrólidos se les administra rifabutina 300 mg al día. Una vez que la cifra de CD4 es > 100/mm^3 durante ≥ 3 meses, la profilaxis contra *MAC* debe suspenderse.

TRATAMIENTO DEFINITIVO Y SUPRESOR. En pacientes con enfermedad por *MAC*, los objetivos terapéuticos incluyen supresión de los síntomas y conversión a hemocultivos negativos. La infección no se erradica del todo hasta la reconstitución inmunitaria. El tratamiento recomendado consiste en una combinación de claritromicina 500 mg c/12 h con etambutol 15 mg/kg al día por vía oral. La azitromicina, 500 a 600 mg al día, es una alternativa aceptable a la claritromicina. La adición de rifabutina 300 mg al día mejora los resultados. La mortalidad de la enfermedad diseminada por *MAC* es alta en pacientes con una cuenta de células CD4 < 50/mm^3 o una carga de *MAC* > 2 $\log_{10}$ CFU/mm^3 de sangre, o cuando no se suministra tratamiento antirretroviral efectivo. En estas personas puede agregarse un cuarto fármaco basado en las pruebas de susceptibilidad. Los posibles cuatro fármacos incluyen amikacina, 10 a 15 mg/kg por vía intravenosa (IV) al día; estreptomicina, 1 g por vía IV o intramuscular al día; ciprofloxacina, 500 a 750 mg por vía oral c/12 h; levofloxacina, 500 mg por vía oral al día, y moxifloxacina 400 mg por vía oral al día. Los sujetos deben continuar el tratamiento supresor hasta que se cumplan todos los criterios siguientes:

- Tratamiento por al menos 12 meses.
- Recuento de CD4 > 100/mm^3 durante al menos seis meses.
- Ausencia de síntomas de infección por *MAC*.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO CONTRA LA LEPRA

La prevalencia mundial de lepra ha disminuido en 90% desde 1985, gracias sobre todo a la iniciativa global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para eliminar la lepra (enfermedad de Hansen) como problema de salud pública mediante el tratamiento con múltiples fármacos (rifampicina, clofazimina y dapsona) en forma gratuita.

TIPOS DE TRATAMIENTO CONTRA LA LEPRA

La terapéutica de la lepra se basa en regímenes con múltiples fármacos que incluyen rifampicina, clofazimina y dapsona. Las razones para usar combinaciones farmacológicas incluyen la reducción del desarrollo de resistencia, la necesidad de una terapéutica adecuada cuando ya existe resistencia primaria y disminución de la duración del tratamiento. El fármaco con mayor efecto bactericida en los regímenes actuales es la rifampicina. Debido a las elevadas tasas de mortalidad microbiana y la liberación masiva de antígenos bacterianos, la rifampicina no se administra a menudo durante una reacción "reversa" (véase más adelante) ni en pacientes con eritema nudoso leproso. La clofazimina es el único bacteriostático contra *M. leprae*. Sin embargo, también tiene efectos antiinflamatorios y puede tratar las reacciones reversas y el eritema nudoso leproso. El tercer fármaco principal del régimen es la dapsona. El objetivo de este régimen es la curación total.

LEPRA PAUCIBACILAR. El régimen de la OMS consiste en una sola dosis de rifampicina oral, 600 mg, combinada con dapsona, 100 mg, que se administran bajo supervisión directa una vez cada mes durante seis meses, y 100 mg de dapsona al día en los intervalos durante seis meses. En EUA, el régimen consiste en 100 mg de dapsona y 600 mg de rifampicina al día durante seis meses, seguido de dapsona en monoterapia durante tres a cinco años.

TRATAMIENTO MULTIBACILAR. La OMS recomienda el mismo régimen que para la lepra paucibacilar, con dos cambios importantes. Primero, se agrega clofazimina, 300 mg al día, durante todo el régimen. Segundo, el régimen dura un año en lugar de seis meses. En Estados Unidos, el régimen también es el mismo que para la forma paucibacilar, pero el tratamiento doble se continúa por tres años, seguido de dapsona en monoterapia durante 10 años. Se agrega clofazimina cuando existe resistencia a la dapsona o cuando el paciente tiene reacciones crónicas. Los bacilos viables se destruyen en los primeros tres meses de tratamiento, lo que sugiere que la duración del régimen actual para la lepra multibacilar quizá sea más larga de la necesaria. En fecha reciente, la OMS propuso que todas las formas de lepra se trataran con la misma dosis que la forma paucibacilar. Este nuevo régimen más corto intenta hacer una reducción radical en la duración del tratamiento.

Cuadro 56-5

Fármacos usados en el tratamiento de micobacteriosis distintas a la tuberculosis, lepra o MAC.

ESPECIES MICOBACTERIANAS	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	FÁRMACOS ALTERNATIVOS
M. kansasii	Isoniazida + rifampicina[a] + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol, etionamida, cicloserina, claritromicina, amikacina, estreptomicina, moxifloxacina o gatifloxacina
Complejo *M. fortuitum*	Amikacina + doxiciclina	Cefoxitina, rifampicina, una sulfonamida, moxifloxacina o gatifloxacina, claritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem
M. marinum	Rifampicina + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicina, minociclina, doxiciclina
Mycobacterium ulcerans	Rifampicina + estreptomicina[c]	Claritromicina,[b] rifapentina[b]
M. malmoense	Rifampicina + etambutol ± claritromicina	Fluoroquinolona
M. haemophilum	Claritromicina + rifampicina + quinolona	—

[a] *En pacientes infectados por VIH, la sustitución de rifabutina por rifampicina minimiza las interacciones farmacológicas con los inhibidores de la proteasa de VIH y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.*
[b] *Con base en modelos animales.*
[c] *Para* Mycobacterium ulcerans*, el tratamiento principal es quirúrgico.*

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES EN LA LEPRA. Los pacientes con lepra tuberculoide pueden desarrollar "reacciones reversas", manifestaciones de hipersensibilidad tardía a los antígenos de *M. leprae*. El tratamiento inmediato con corticoesteroides o clofazimina es efectivo. Las reacciones en la forma lepromatosa de la enfermedad (eritema nudoso lepromatoso) se caracterizan por la aparición de nódulos intracutáneos elevados y sensibles, síntomas constitucionales graves y fiebre elevada. El tratamiento con clofazimina y talidomida es efectivo.

TRATAMIENTO PARA OTRAS MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Es posible recuperar micobacterias distintas a las ya descritas de lesiones en seres humanos. El tratamiento para las infecciones por estos organismos se resume en el cuadro 56-5.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

57 capítulo Antimicóticos

Existen 200 000 especies conocidas de hongos y se estima que el tamaño total del Reino Fungi es del orden de mucho más de un millón. Los residentes del reino son muy diversos y comprenden levaduras, mohos, hongos, tizones, los patógenos *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*, y la fuente de la penicilina *Penicillium chrysogenum*. Por fortuna, sólo cerca de 400 producen enfermedad en animales e incluso un menor número ocasiona enfermedades humanas importantes. Sin embargo, las infecciones micóticas se están volviendo más frecuentes en pacientes con deficiencia del sistema inmunitario. Los hongos son eucariotas con paredes celulares singulares que contienen glucanos y quitina y su erradicación precisa diferentes estrategias que las necesarias para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Los compuestos disponibles tienen efectos sobre la síntesis de la membrana y los componentes de la pared celular, sobre la permeabilidad de la membrana, sobre la síntesis de ácidos nucleicos y sobre la función de los microtúbulos y husos mitóticos (figura 57-1). Los antimicóticos descritos en este capítulo se describen bajo dos encabezamientos principales, sistémicos y tópicos, aunque esta distinción es un poco arbitraria. Los compuestos antimicóticos que contienen imidazol, triazol y polieno se pueden utilizar por vía sistémica o tópica, y muchas micosis superficiales se pueden tratar en forma sistémica o tópica. En el cuadro 57-1 se resumen las micosis frecuentes y su farmacoterapia.

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

FÁRMACOS PARA TRATAR INFECCIONES MICÓTICAS MUY INVASIVAS

ANFOTERICINA B. La anfotericina B es un macrólido polieno anfotérico con una actividad antimicótica de espectro amplio.

MECANISMO DE ACCIÓN. La anfotericina B tiene actividad clínica útil contra una amplia gama de hongos patógenos y una actividad limitada contra las especies del protozoario *Leishmania* y contra *Naegleria fowleri*. La actividad antimicótica de la anfotericina B depende principalmente de su unión a una fracción de esterol, principalmente ergosterol en la membrana de los hongos sensibles. Gracias a su interacción con estos esteroles, los polienos parecen formar poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana, y permiten la filtración de diversas moléculas pequeñas (figura 57-1).

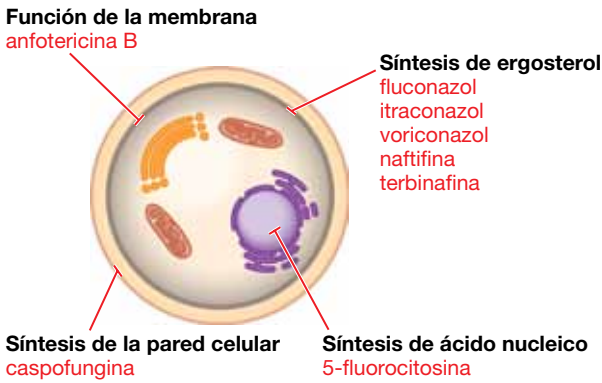


Figura 57-1 *Sitios de acción de los fármacos antimicóticos.* La anfotericina B y otros polienos (p. ej., nistatina) se unen al ergosterol en las membranas de la célula fúngica y aumentan la permeabilidad de la membrana. Los imidazoles y los triazoles (itraconazol y afines) inhiben a la 14-α-esterol desmetilasa, impiden la síntesis de ergosterol y conducen a la acumulación de 14-α-metilesteroles. Las alilaminas (p. ej., naftifina y terbinafina) inhiben a la escaleno epoxidasa e impiden la síntesis de ergosterol. Las equinocandinas, como la caspofungina, inhiben la formación de glucanos en la pared en la célula fúngica.

Cuadro 57-1

Farmacoterapia de micosis.

MICOSIS PROFUNDAS	FÁRMACOS
Aspergilosis invasiva	
Inmunodeprimidos	Voriconazol, anfotericina B
No inmunodeprimidos	Voriconazol, anfotericina B, itraconazol
Blastomicosis	
Rápidamente progresiva o del SNC	Anfotericina B
Indolentes y extra SNC	Itraconazol
Candidosis	
Profundamente invasiva	Anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina
Coccidioidomicosis	
Rápidamente progresiva	Anfotericina B
Indolente	Itraconazol, fluconazol
Meníngea	Fluconazol, anfotericina B intratecal
Criptococosis	
Sin sida y con sida inicial	Anfotericina B, flucitosina
De mantenimiento en sida	Fluconazol
Histoplasmosis	
Pulmonar crónica	Itraconazol
Diseminada	
Rápidamente progresiva o SNC	Anfotericina B
Extra SNC indolente	Itraconazol
De mantenimiento en sida	Itraconazol
Mucormicosis	Anfotericina B
Seudalesqueriasis	Voriconazol, itraconazol
Esporotricosis	
Cutánea	Itraconazol
Extracutánea	Anfotericina B, itraconazol
Profilaxis en el hospedador inmunodeficiente	Fluconazol Posaconazol Micafungina
Tratamiento empírico en el hospedador inmunodeficiente (*categoría no reconocida por la FDA*)	Anfotericina B Caspofungina Fluconazol

MICOSIS SUPERFICIALES	FÁRMACOS
Candidosis	
Vulvovaginal	*Tópica* Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol, tioconazol
	Oral Fluconazol
Bucofaríngea	*Tópicos* Clortrimazol, nistatina
	Oral (*sistémica*) Fluconazol, itraconazol
Cutánea	Posconazol
	Tópica Anfotericina B, clotrimazol, ciclopirox, econazol,
Tiña	cetokonazol, miconazol, nistatina
	Tópicos Butenafina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, haloprogina, cetokonazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, undecilenato
	Sistémica Griseofulvina, itraconazol, terbinafina

PREPARACIONES. El cuadro 57-2 resume las propiedades farmacocinéticas de los cuatro preparados disponibles.

C-AMB (anfotericina B usual). La anfotericina B es insoluble en agua pero está formulada para infusión intravenosa formando complejos con la sal biliar desoxicolato. El complejo se comercializa como un polvo liofilizado para inyección. C-AMB forma coloide en agua, y las partículas en su mayor parte tienen un diámetro de < 0.4 µm. Los filtros de los tubos de infusión intravenosa que atrapan partículas de > 0.22 µm retirarán cantidades importantes del fármaco. El añadir electrólitos a las soluciones de infusión produce agregación del coloide.

ABCD. La anfotericina B en dispersión coloidal contiene cantidades aproximadamente equimolares de anfotericina B y colesteril sulfato formuladas para inyección. Al igual que C-AMB, la ABCD forma una solución coloidal cuando se dispersa en solución acuosa.

Cuadro 57-2

Variables farmacocinéticas para las formulaciones de anfotericina B después de múltiples administraciones en seres humanos.

PRODUCTO	DOSIS (mg/kg)	$C_{máx}$ (μg/ml)	$AUC_{(0-24h)}$ (μg·h/ml)	V (L/kg)	CL (mL/h/kg)
AmBisome (L-AMB)	5	83 ± 35.2	555 ± 311	0.11 ± 0.08	11 ± 6
Amphotec (ABCD)	5	3.1	43	4.3	117
Ablecet (ABLC)	5	1.7 ± 0.8	14 ± 7	131 ± 7.7	426 ± 188.5
Fungizone (C-AMB)	0.6	1.1 ± 0.2	17.1 ± 5	5 ± 2.8	38 ± 15

Para detalles véase Boswell G.W., Buell D., Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. J Clin Pharmacol, 1998; 38:583-592. ® 1998 The American College of Clinical Pharmacology. Reimpreso con autorización de SAGE Publications.

L-AMB. La anfotericina B liposómica es una pequeña formulación de microvesícula unilaminar de anfotericina B. El fármaco se formula como un polvo liofilizado el cual se reconstituye con agua estéril para inyección.

ABLC. El complejo lipídico de anfotericina B es un complejo de anfotericina B con lípidos (dimiristoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol).

Las tres formulaciones lipídicas en conjunto parecen reducir el riesgo de incremento al doble de la creatinina sérica del paciente durante el tratamiento en 58%. Sin embargo, el costo de las formulaciones lipídicas supera considerablemente el del C-AMB, por lo que no está disponible en muchos países.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La absorción de todas las formulaciones de anfotericina B en el tubo digestivo es insignificante y la administración intravenosa es necesaria para la utilización sistémica. La anfotericina B en plasma está unida en más de 90% a las proteínas. Las variables farmacocinéticas difieren con la formulación. La hiperazoemia, la insuficiencia hepática o la hemodiálisis no tienen ninguna repercusión cuantificable en las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de anfotericina B (a través de C-AMB) en los líquidos de la pleura inflamada, el peritoneo, la sinovia y el humor acuoso son de aproximadamente dos tercios las concentraciones mínimas en plasma. Escasa anfotericina B de cualquier formulación penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el humor vítreo o el líquido amniótico normal.

ACITIVIDAD ANTIMICÓTICA; RESISTENCIA MICÓTICA. La anfotericina B tiene actividad clínica útil contra especies del género *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, especies del género *Coccidioides*, *Paracoccidioides braziliensis*, especies del género *Aspergillus*, *Penicillium marneffei* y los agentes de la mucormicosis. La anfotericina B tiene una actividad limitada contra las especies del género de protozoarios *Leishmania* y *N. fowleri*. El fármaco no tiene ninguna actividad antibacteriana. Algunas cepas de *Candida lusitaniae* han sido relativamente resistentes a la anfotericina B. *Aspergillus terreus* y tal vez *Aspergillus nidulans* pueden ser más resistentes a la anfotericina B que otras especies del género *Aspergillus*.

USOS TERAPÉUTICOS. Las dosis recomendadas para cada formulación se resumen en el cuadro 57-2. La esofagitis por cándida responde a dosis mucho más bajas que las micosis profundamente invasivas. La infusión intratecal de C-AMB es útil en pacientes con meningitis causada por *Coccidioides*. Se sabe muy poco sobre la administración intratecal de formulaciones lipídicas para recomendarlas. C-AMB se puede inyectar en el líquido cefalorraquídeo de la columna lumbar, la cisterna magna o el ventrículo cerebral lateral. La fiebre y las cefaleas son reacciones frecuentes que pueden disminuir mediante la administración intratecal de 10 a 15 mg de hidrocortisona. Las inyecciones locales de anfotericina B en una articulación o el líquido para diálisis peritoneal suele producir irritación y dolor. La inyección intraocular después de una vitrectomía de la porción plana se ha utilizado satisfactoriamente para la endoftalmitis micótica. La administración intravenosa de anfotericina B es el tratamiento de elección para la mucormicosis y se utiliza en el tratamiento inicial de la meningitis criptocóscica, la histoplasmosis grave o rápidamente progresiva, blastomicosis y peniciliosis marneffei, así como en pacientes que no responden al tratamiento con azoles de la aspergilosis invasiva, esporotricosis extracutáneas, fusariosis, alternariosis y tricosporonosis. La anfotericina B (C-AMB o L-AMB) se suele administrar a algunos pacientes con neutropenia intensa que tienen fiebre que no responde a los antibacterianos de amplio espectro en el curso de cinco a siete días.

EFECTOS SECUNDARIOS. Las principales reacciones agudas a las *formulaciones intravenosas de anfotericina B* son fiebre y calosfríos. Las reacciones relacionadas con la infusión son peores con ABCD y menores con L-AMB. También se presenta taquipnea y estridor respiratorio e hipotensión moderada, pero es infrecuente el broncoespasmo verdadero o la anafilaxis. Los pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar preexistente pueden tolerar no muy bien las demandas metabólicas de la reacción y presentan hipoxia o hipotensión. La reacción termina espontánea-

mente en 30 a 45 min; la meperidina puede abreviarla. El tratamiento preliminar con paracetamol oral o la utilización de glucocorticoides intravenosos al inicio de la infusión disminuye las reacciones.

La hiperazoemia se presenta en 80% de los pacientes quienes reciben C-AMB para las micosis profundas. Las formulaciones de lípido son menos nefrotóxicas y mucho menores con ABLC, incluso menores con L-AMB, y mínimas con ABCD. La toxicidad depende de la dosis y suele ser transitoria y aumenta mediante el tratamiento concomitante con otros compuestos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o la ciclosporina. La alteración funcional permanente es infrecuente en adulto con función renal normal antes del tratamiento a menos que la dosis acumulada supere los 3 a 4 g. La acidosis tubular renal y la eliminación renal de potasio y magnesio también se observa durante varias semanas después del tratamiento, y a menudo necesitan restitución. La administración de 1 L de solución isotónica normal por vía intravenosa el día en que se administra C-AMB se ha recomendado en adultos que pueden tolerar la carga de sodio.

La anemia normocítica hipocrómica suele presentarse durante el tratamiento con C-AMB. La anemia es menor con formulaciones lipídicas y por lo general no se observa durante las primeras dos semanas. La anemia muy probablemente se debe a una disminución de la producción de eritropoyetina y suele responder a la administración de eritropoyetina recombinante. Son frecuentes cefalea, náuseas, vómitos, malestar general, pérdida de peso y flebitis en las zonas de infusión periférica. Se ha observado aracnoiditis como una complicación de la inyección de C-AMB en el líquido cefalorraquídeo.

FLUCITOSINA

La flucitosina (5-fluorocitosina) tiene un espectro de actividad antimicótica que es considerablemente más restringido que el de la anfotericina B.

MECANISMO DE ACCIÓN. Todos los hongos susceptibles pueden desaminar flucitosina a 5-fluorouracilo (5-FU) (figura 57-2), un antimetabolito potente que se utiliza en la quimioterapia antineoplásica (véase capítulo 61). El fluorouracilo es metabolizado primero a monofosfato de 5-fluorouracilo-ribosa (5-FUMP) por la enzima uracilo fosforibosil transferasa (UPRTasa). El 5-FUMP luego se incorpora en RNA (mediante la síntesis de trifosfato de 5-fluorouridina) o se metaboliza a 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (5-FdUMP), un potente inhibidor de la timidilato sintetasa y por tanto de la síntesis de ADN. La acción selectiva de la flucitosina se debe a la falta de *citosina desaminasa* en las células de mamíferos, lo que evita el metabolismo al fluorouracilo.

ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA. La flucitosina tiene una actividad clínicamente útil contra *C. neoformans*, especies del género *Candida*, y los agentes de la cromoblastomicosis.

RESISTENCIA MICÓTICA. La resistencia a los fármacos que se origina durante el tratamiento (resistencia secundaria) es una causa importante de ineficacia terapéutica cuando se utiliza flucitosina sola para la criptococosis y la candidosis. El mecanismo de esta resistencia puede ser la pérdida de la permeasa necesaria para el transporte de citosina o la disminución de la actividad de la UPRTasa o la citosina desaminasa (figura 57-2).

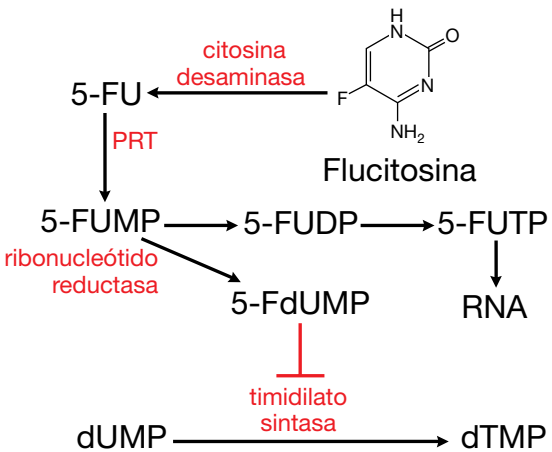


Figura 57-2 *Acción de la flucitosina en los hongos.* La flucitosina (5-fluorocitosina) es transportada por la citosina permeasa hacia la célula fúngica, donde es desaminada a 5-fluorouracilo (5-FU). El 5-FU es convertido en 5-fluorouracilo-ribosa monofosfato (5-FUMP) y luego es convertido en 5-fluorouridina trifosfato (5-FUTP) e incorporado en ARN o convertido en 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (5-FdUMP), un potente inhibidor de la timidilato sintasa. 5-FUDP, 5-fluorouridina-5′-difosfato; dUMP, desoxiuridina-5′-monofosfato; dTMP, desoxitimidina-5′-monofosfato; PRT, fosforibosiltransferasa.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La flucitosina se absorbe con rapidez y bien en el tubo digestivo y tiene una amplia distribución en el cuerpo. Alrededor de 80% de una determinada dosis se excreta sin cambio en la orina. La vida media del fármaco es 3 a 6 h pero puede llegar a 200 h en insuficiencia renal. El aclaramiento de la flucitosina es aproximadamente equivalente al de la creatinina. La reducción de la dosis es necesaria en pacientes con disminución de la función renal y han de medirse las concentraciones del fármaco en plasma en forma periódica (rango deseado de concentraciones máximas, 50 y 100 μg/ml). La flucitosina es eliminada mediante hemodiálisis y los pacientes que reciben tal tratamiento han de recibir una sola dosis de 37.5 mg/kg después de la diálisis; el fármaco también se elimina mediante diálisis peritoneal.

USOS TERAPÉUTICOS. La flucitosina se administra por vía oral a razón de 50 a 150 mg/kg/día, fraccionadas en 4 dosis a intervalos de 6 h. La flucitosina se utiliza de manera predominante en combinación con la anfotericina B. También se ha recomendado un esquema de flucitosina más fluconazol sólo por vía oral para el tratamiento de los pacientes con sida y con criptococosis, pero la combinación tiene toxicidad digestiva considerable sin indicios de que la flucitosina añada alguna ventaja. El añadir flucitosina al tratamiento con C-AMB durante un mínimo de seis semanas conlleva el riesgo de supresión considerable de la médula ósea o colitis cuando la dosis de flucitosina no se ajusta de inmediato reduciéndola, ya que ocurre hiperazoemia provocada por la anfotericina B. Las directrices para el tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica recomiendan añadir flucitosina (100 mg/kg por vía oral en cuatro dosis fraccionadas) durante las primeras dos semanas de tratamiento con anfotericina B en pacientes con sida.

Efectos secundarios. La flucitosina puede deprimir la médula ósea y originar leucopenia. Otros efectos secundarios son exantema, náuseas, vómitos, diarrea y enterocolitis grave. En cerca de 5% de los pacientes, las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas están elevadas, pero este efecto se resuelve cuando se suspende el tratamiento. La toxicidad es más frecuente en pacientes con sida o hiperazoemia y cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco superan los 100 μg/ml.

IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Los antimicóticos azoles comprenden dos clases amplias, imidazoles y triazoles. De los fármacos que ahora se comercializan en Estados Unidos, clotrimazol, miconazol, cetokonazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol y sulconazol son imidazoles; terconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol son triazoles. La aplicación tópica de los antimicóticos azólicos se describen en la segunda sección de este capítulo.

MECANISMO DE ACCIÓN. El principal efecto de los imidazoles y triazoles sobre los hongos consiste en la inhibición de la 14-α-esterol desmetilasa, una CYP microsómica (figura 57-1). Por consiguiente, los imidazoles y los triazoles alteran la biosíntesis de ergosterol para la membrana citoplásmica y desencadenan la acumulación de 14-α-metilesteroles. Estos metilesteroles pueden romper el empaquetamiento estrecho de las cadenas de acil de los fosfolípidos, alterando las funciones de determinados sistemas enzimáticos vinculados a la membrana e inhibiendo de esta manera el desarrollo de los hongos.

ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA. Los azoles como grupo tienen una actividad clínicamente útil contra *C. albicans, Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, especies del género *Coccidioides*, *Paracoccidioides brasiliensis*, y los hongos de la tiña (dermatofitos), especies del género *Aspergillus*, *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii)*, *Fusarium*, y *S. schenckii* tienen una susceptibilidad intermedia. *Candida krusei* y los agentes que producen la mucormicosis son más resistentes. Estos fármacos tienen efectos antiprotozoarios contra *Leishmania major*. El posaconazol tiene una actividad mejor *in vitro* contra los microorganismos causantes de la mucormicosis.

RESISTENCIA. La resistencia a los azoles surge gradualmente durante el tratamiento prolongado con un compuesto azólico, y produce ineficacia clínica en pacientes con infección por VIH muy avanzada y candidosis bucofaríngea o esofágica. El mecanismo primario de la resistencia en *C. albicans* es la acumulación de mutaciones en *ERG11*, el gen que codifica a la 14-α-esterol desmetilasa; todos los azoles confieren resistencia cruzada.

INTERACCIÓN DE ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS CON OTROS FÁRMACOS. Los azoles interactúan con las enzimas CYP hepáticas como sustratos e inhibidores (cuadro 57-3), proporcionando infinidad de posibilidades para la interacción de los azoles con muchos otros fármacos. Por consiguiente, los azoles pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos que se administran simultáneamente (cuadro 57-4). Otros fármacos administrados simultáneamente pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de antimicóticos azólicos (cuadro 57-5). Como una consecuencia de innumerables interacciones, las combinaciones de algunos fármacos con antimicóticos azólicos pueden estar contraindicadas (cuadro 57-6).

KETOCONAZOL

El cetokonazol, administrado por vía oral ha sido reemplazado por el itraconazol para el tratamiento de todas las micosis excepto cuando el costo más bajo del cetokonazol supera la ventaja del itraconazol. El

Cuadro 57-3

Interacción de antimicóticos azólicos con las CYP hepáticas.

FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Inhibidor de CYP3A4	Inhibidor y sustrato de CYP2C9	Inhibidor de CYP3A4	Inhibidor de CYP3A4
Inhibidor de CYP2C9	Inhibidor de CYP3A4		
Inhibidor de CYP2C19	Inhibidor de CYP2C19		

Cuadro 57-4

Fármacos que muestran concentraciones plasmáticas elevadas cuando se administran en forma simultánea con antimicóticos azólicos.

Alfentanil	Eplerenona	Losartán	Sequinavir
Alprazolam	Alcaloides ergóticos	Lovastatina	Sildenafilo
Astemizol	Erlotinib	Metadona	Sirolimús
Buspirona	Eszopiclona	Metilprednisolona	Solifenacina
Busulfán	Felodipino	Midazolam	Sunitinib
Carbamazepina	Fexofenadina	Nevirapina	Tacrolimús
Cisaprida	Gefitinib	Omeprazol	Triazolam
Ciclosporina	Glimepirida	Difenilidantoína	Vardenafil
Digoxina	Glipizida	Pimozida	Alcaloides de la Vinca
Docetaxel	Halofantrina	Quinidina	Warfarina
Dofetilida	Haloperidol	Ramelteón	Zidovudina
Efavirenz	Imatinib	Ranolazina	Zolpidem
Eletriptán	Irinotecán	Risperidona	

El mecanismo de interacción supuestamente ocurre en su mayor parte a nivel de las CYP hepáticas, sobre todo CYP 3A4, 2C9 y 2D6, pero también puede incluir a la P-glucoproteína y otros mecanismos. No todos los fármacos enumerados interactúan en forma similar con todos los azoles. Para detalles, véase capítulo 6 y la cita bibliográfica del cuadro 57-5.

Cuadro 57-5

Algunos fármacos que disminuyen la concentración de triazol.

Fármaco coadministrado	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol
Antiácidos (concomitante)	–		+	–
Carbamazepina	+	×	+	+
Didanosina			+	
Efavirenz		×	+	
Antagonistas de H_2	–	–	+	+
Nevirapina		+	+	
Fenobarbital		×	+	
Difenilidantoína	–	+	+	+
Inhibidores de la bomba de protones	–	–[a]	+	+
Rifampicina	+	×	+	+
Rifabutina		×	+	+
Ritonavir		×		
Hierba de San Juan		+	+	

+, produce disminución; –, produce no disminución, posible incremento, ×, contraindicada en combinación.

[a] El omeprazol y el voriconazol aumentan la Cp entre sí; se reduce la dosis de omeprazol 50% al iniciar el tratamiento con voriconazol.

Fuente: reproducido con autorización de Zonios D.I., Bennett J.E. Update on azole antifungals. Sem Respir Crit Care Med, 2008; 29:192-210, que contiene información y bibliografía adicional.

Cuadro 57-6

Algunas combinaciones de fármacos azólicos adicionales con contraindicaciones.

FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Alfuzosina		x	x	x
Artemeter	x	x		
Bepridil	x			
Clopidogrel	x			
Conivaptán	x	x	x	x
Dabigatrán			x	
Darunavir		x		
Dronedarona	x	x	x	x
Everolimús	x	x	x	x
Lopinavir		x		
Lumefantrina	x	x		
Mesoridazina	x			
Nilotinib	x	x	x	x
Nisoldipino	Se utiliza con precaución	x	x	x
Quinina	x	x		
Rifapentina		x	Se utiliza con precaución	Se utiliza con precaución
Ritonavir		x	Se utiliza con precaución	
Rivaroxabán		x	x	
Salmeterol		x	x	x
Silodosin		x	x	x
Simvastatina	Se utiliza con precaución		x	
Hierba de San Juan		x		
Tetrabenzina	x	x		
Tioridazina	x	x		
Tolvaptán	x	x	x	x
Topotecán			x	
Ziprasidona	x	x		

cetokonazol a veces se utiliza para inhibir la producción excesiva de glucocorticoides en pacientes con síndrome de Cushing (véase capítulo 42) y está disponible para utilización tópica.

ITRACONAZOL

El itraconazol carece de la supresión de corticoesteroide que produce el cetokonazol y a la vez retiene la mayor parte de las propiedades farmacológicas del cetokonazol y expande el espectro antimicótico. Este triazol sintético es una mezcla racémica equimolar de cuatro diastereoisómeros.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El itraconazol está disponible en una cápsula y en solución en hidroxipropil-β-ciclodextrina para utilización oral. La forma en cápsula del fármaco se absorbe mejor en el estado prandial, pero la solución oral se absorbe mejor en ayunas, y proporciona concentraciones plasmáticas máxima de más de 150% con respecto a las obtenidas con la cápsula. El itraconazol es metabolizado en el hígado, es un sustrato y un inhibidor potente de la CYP3A4. El itraconazol se presenta en el plasma con una concentración aproximadamente igual a la de un metabolito biológicamente activo, hidroxi-itraconazol. El fármaco original y el metabolito se unen en más de 99% a las proteínas plasmáticas. No aparece ni en la orina ni en el líquido cefalorraquídeo. La vida media del itraconazol en estado estable es aproximadamente 30 a 40 h. Las concentraciones en estado estable del itraconazol no se alcanzan durante cuatro días y las de hidroxi-itraconazol durante siete días; por consiguiente, se recomiendan dosis de carga al tratar las micosis profundas. La enfermedad hepática grave aumentará las concentraciones plasmáticas de itraconazol, pero la hiperazoemia y la hemodiálisis no tienen ningún efecto.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. En los cuadros 57-4, 57-5 y 57-6 se enumeran algunas interacciones de los azoles con otros fármacos.

USOS TERAPÉUTICOS. El itraconazol es el fármaco de elección en pacientes con infecciones no meníngeas indolentes debidas a *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* y *Coccidioides immitis*. El fármaco también es útil en el tratamiento de la aspergilosis invasiva indolente fuera del sistema nervioso central, sobre todo después que se ha estabilizado la infección con anfotericina B. Aunque no es un uso aprobado, el itraconazol es una opción aceptable para el tratamiento de la seudalesqueriosis, una infección que no responde al tratamiento con anfotericina B, así como la esporotricosis cutánea y extracutánea, la tiña corporal y la tiña versicolor extensa. Los pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada o infecciones por *P. marneffei* tienen una menor frecuencia de recaídas si reciben tratamiento prolongado de "mantenimiento" con itraconazol (véase capítulo 59). El itraconazol no se recomienda como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados por VIH debido a una alta frecuencia de recaídas. Se ha utilizado el tratamiento a largo plazo en pacientes sin infección por VIH que tienen aspergilosis broncopulmonar alérgica, para disminuir la dosis de glucocorticoides y reducir las crisis de broncoespasmo agudo. La solución de itraconazol es eficaz y está aprobada para utilizarse en la candidosis bucofaríngea y esofágica. Debido a que la solución tiene más efectos secundarios digestivos que los comprimidos de fluconazol, la solución de itraconazol por lo general se reserva para los pacientes que no responden a fluconazol.

Dosis. En el tratamiento de las micosis profundas se administra una dosis de carga de 200 mg de itraconazol tres veces al día durante los primeros tres días. Después de las dosis de carga se administran dos cápsulas de 100 mg dos veces al día con las comidas. Las dosis fraccionadas pueden aumentar el área bajo la curva. Para el tratamiento de mantenimiento para pacientes con infección por VIH e histoplasmosis diseminada se utilizan 200 mg una vez al día. La onicomicosis se puede tratar con 200 mg una vez al día durante 12 semanas o para las infecciones aisladas en las uñas de los dedos de las manos, dos ciclos mensuales que consisten en 200 mg dos veces al día durante una semana seguidos de un periodo de tres semanas sin tratamiento –el llamado tratamiento en pulsos–. La terbinafina una vez al día (250 mg) es superior al tratamiento en pulsos con itraconazol. Para la candidosis bucofaríngea se debe tomar la solución oral de itraconazol en ayunas en una dosis de 100 mg (10 ml) una vez al día y agitada vigorosamente en boca antes de tragarla para optimizar cualquier efecto tópico. A los pacientes con candidosis esofágica que no responden o que son resistentes al tratamiento con tabletas de fluconazol se les administran comprimidos de 100 mg de la solución dos veces al día durante dos a cuatro semanas.

EFECTOS SECUNDARIOS; PRECAUCIONES. Los efectos adversos del tratamiento con itraconazol pueden presentarse como resultado de interacciones con muchos otros fármacos (véanse cuadros 57-3 y 57-4). La hepatotoxicidad grave raras veces ha desencadenado insuficiencia hepática y muerte. El itraconazol intravenoso produce un efecto inótropo (cardiotónico) dependiente de la dosis que puede desencadenar insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con alteraciones de la función ventricular. Ante la ausencia de fármacos que interactúen, las cápsulas de itraconazol y la suspensión son bien toleradas en dosis de 200 mg al día. La diarrea, los cólicos abdominales, la anorexia y las náuseas son más frecuentes con la suspensión que con las cápsulas. En los pacientes que reciben 50 a 400 mg de las cápsulas al día, ocurrieron náuseas y vómitos, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, aumento de la aminotransferasa en suero y exantemas en 2 a 10% de los pacientes. En ocasiones, el exantema precisa la suspensión del fármaco, pero casi todos los efectos secundarios se pueden controlar con una disminución de la dosis. Se ha observado hipopotasemia profunda en pacientes que reciben igual o más que 600 mg al día y en los que recientemente han recibido tratamiento prolongado con anfotericina B. Las dosis de 300 mg dos veces al día han desencadenado otros efectos secundarios, tales como insuficiencia suprarrenal, edema de las extremidades inferiores, hipertensión y, por lo menos en un caso, rabdomiólisis. No se recomiendan las dosis de más de 400 mg/día para uso prolongado. Se ha observado raras veces anafilaxia así como exantema grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El itraconazol se clasifica bajo la categoría C durante el embarazo y no se debe utilizar para tratar la onicomicosis durante el embarazo o en mujeres que piensan embarazarse.

FLUCONAZOL

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El fluconazol se absorbe casi completamente en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas básicamente son las mismas independientemente de que el fármaco se administre por vía oral o intravenosa; su biodisponibilidad no se altera por las comidas o la acidez gástrica. La excreción renal contribuye con más de 90% de la eliminación; la vida media de eliminación es 25 a 30 h aproximadamente. El fluconazol se difunde fácilmente hacia los líquidos corporales, incluida la leche materna, el esputo y la saliva; las concentraciones en líquido cefalorraquídeo pueden llegar de 50 a 90% de los valores presentes en el plasma. El intervalo de administración se ha de aumentar en la insuficiencia renal. Se administra una dosis de 10 a 200 mg después de cada hemodiálisis.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El fluconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y la CYP2C9 (véanse cuadros 57-3 y 57-4). Los pacientes que reciben más de 400 mg al día o los que tienen hiperazoemia con incremento de las concentraciones sanguíneas de fluconazol pueden presentar interacciones farmacológicas que por lo demás no se observan.

USOS TERAPÉUTICOS

Candidosis. El fluconazol en dosis de 200 mg en el día 1 y luego 100 mg diariamente durante por lo menos dos semanas, es eficaz en la candidosis bucofaríngea. Se han utilizado dosis de 100 a 200 mg para disminuir la candiduria en pacientes con alto riesgo. Una sola dosis de 150 mg es eficaz en la candidosis vaginal sin complicaciones. Una dosis de 400 mg al día disminuye la frecuencia de candidosis profunda en los receptores de alotrasplante de médula ósea y es útil para tratar la candidemia de pacientes no inmunodeprimidos. Se ha utilizado satisfactoriamente el fármaco como tratamiento empírico de la neutropenia febril cuando no hay respuesta a los antibacterianos y quienes no se encuentran en un alto riesgo de infecciones por moho. *C. glabrata* se vuelve resistente tras la exposición prolongada al fluconazol. La utilización temporal de fluconazol para la candidemia sospechada puede no ser recomendable en pacientes que han estado recibiendo profilaxis con fluconazol a largo plazo y pueden estar colonizados con *C. glabrata* resistente a los azoles, cabría esperar que *Candida krusei* respondiese al fluconazol u otros azoles.

Criptococosis. Se utiliza fluconazol, 400 mg al día, durante las primeras ocho semanas en el tratamiento de la meningitis criptocócica de pacientes con sida después que se ha estabilizado el estado clínico del paciente con anfotericina B durante un mínimo de dos semanas por vía intravenosa. Después de ocho semanas en los pacientes que ya no tienen síntomas, se disminuye la dosis a 200 mg al día y se continúa por tiempo indefinido. Si el paciente ha completado 12 meses de tratamiento de la criptococosis, responde al tratamiento antirretroviral de gran actividad, tiene una cifra de linfocitos CD4 mantenida en más de 200/mm^3 durante un mínimo de seis meses y está asintomático de meningitis criptococócica, es aceptable suspender el fluconazol de mantenimiento siempre y cuando se mantenga la respuesta en los linfocitos CD4. Se ha recomendado fluconazol en dosis de 400 mg al día como tratamiento continuado en pacientes que no tienen sida con meningitis estreptocócica que han respondido a un ciclo inicial de C-AMB o L-AMB y en los que tienen criptococosis pulmonar.

Otras micosis. Fluconazol es el fármaco de elección para tratar la meningitis por coccidiodes debido a una buena penetración en el líquido cefalorraquídeo y mucha menos morbilidad que la anfotericina B intratecal. En otras formas de coccidioidomicosis, el fluconazol es equivalente al itraconazol. El fluconazol no tiene actividad útil contra la histoplasmosis, la blastomicosis o la esporotricosis y no es eficaz en la prevención o el tratamiento de la aspergilosis. El fluconazol no tiene actividad en la mucormicosis.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios en pacientes que reciben el fármaco durante más de siete días, sea cual sea la dosis, consisten en náuseas, cefaleas, exantemas, vómitos, dolor abdominal y diarrea (todos en el orden de 2 a 4%). La alopecia reversible puede ocurrir con el tratamiento prolongado en dosis de 400 mg al día. Se han comunicado casos infrecuentes de fallecimientos debidos a insuficiencia hepática o síndrome de Stevens-Johnson. El fluconazol se ha relacionado con deformidades esqueléticas y cardiacas en varios lactantes nacidos de mujeres que toman altas dosis durante el embarazo. El fluconazol es un compuesto de la categoría C que se debe evitar durante el embarazo.

DOSIS. El fluconazol se comercializa en Estados Unidos mediante comprimidos de 50, 100, 150 y 200 mg para la administración oral, polvo para la suspensión oral que proporciona 10 y 40 mg/ml, y soluciones intravenosas que contienen 2 mg/ml en solución isotónica y en solución de dextrosa. Las dosis recomendadas por lo general son 50 a 400 mg una vez al día para la administración oral o intravenosa. Una dosis de carga de dos veces la dosis de mantenimiento diaria en general se administra en el primer día de tratamiento. Puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento prolongado para evitar las recaídas. Los niños se tratan con 3 a 12 mg/kg de peso una vez al día (máximo: 600 mg/día).

VORICONAZOL

El voriconazol es un triazol con una estructura similar al fluconazol pero con un espectro expandido y con escasa solubilidad en agua.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad oral es de 96%. El volumen de distribución es alto (4.6 L/kg), con una distribución considerable del fármaco en los tejidos. El metabolismo se presenta a través de la CYP 2C19 y 2C9; la CYP3A4 desempeña un papel limitado. La vida media de eliminación plasmática es 6 h. El voriconazol muestra un metabolismo no lineal de manera que las dosis más altas producen incrementos mayores que los lineales en la exposición sistémica al fármaco. Los polimorfismos genéticos en la CYP2C19 pueden causar diferencias de hasta cuatro tantos en la exposición al fármaco: aproximadamente 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos homocigotos, en comparación con 2% de los caucásicos y los estadounidenses de ascendencia africana. Menos de 2% del fármaco original se obtiene en la orina; 80% de los metabolitos inactivos son excretados en la orina. La dosis oral no tiene que ajustarse para la hiperazoemia o la hemodiálisis. Los pacientes con cirrosis leve a moderada han de recibir la misma dosis de carga de voriconazol pero la mitad de la dosis de mantenimiento. La formulación intravenosa de voriconazol contiene sulfobutil eter β-ciclodextrina (SBECD), que se excreta en el riñón. La acumulación importante de SBECD ocurre con un aclaramiento de creatinina < 50 mL/min; en ese contexto, es preferible el voriconazol oral.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El voriconazol es metabolizado e inhibe las CYP 2C19, 2C9 y la CYP3A4 (en ese orden de potencia decreciente). El principal metabolito del voriconazol, el N-óxido de voriconazol, también

inhibe a estas CYP. Los inhibidores o activadores de estas CYP pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol, respectivamente. El voriconazol y su principal metabolito pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas (cuadros 57-3, 57-4 y 57-5). Dado que el AUC del sirolimús aumenta 11 tantos cuando se administra voriconazol, está contraindicada la administración concomitante de estos dos compuestos. *Al comenzar a administrar voriconazol en un paciente que recibe igual o más de 40 mg de omeprazol al día, se reduce la dosis del omeprazol a la mitad.*

USOS TERAPÉUTICOS. El voriconazol resultó con una eficiencia superior a C-AMB en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. Aunque no está aprobado, está autorizado el voriconazol en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos cuya fiebre no respondió al tratamiento antibacteriano durante más de 96 h. El voriconazol está aprobado para utilizarse en la candidosis esofágica. El voriconazol está autorizado para el tratamiento inicial de la candidemia y la aspergilosis invasiva, y también para el tratamiento de rescate en pacientes con infecciones por *P. boydii (S. apiospermum)* y *Fusarium.* La respuesta positiva de pacientes con infección micótica cerebral parece indicar que el fármaco penetra el cerebro infectado.

EFECTOS SECUNDARIOS. El voriconazol es teratógeno en los animales y no se debe utilizar durante el embarazo (categoría D). Aunque el voriconazol en general es bien tolerado, se han comunicado casos esporádicos de hepatotoxicidad; se ha de vigilar la función hepática. El voriconazol puede prolongar el intervalo QTc lo cual se puede volver importante en pacientes con otros factores de riesgo para la taquicardia ventricular en entorchado. Las alucinaciones visuales o auditivas transitorias son frecuentes después de la primera dosis, por lo general en la noche y sobre todo con la administración intravenosa; los síntomas disminuyen con el tiempo. Los pacientes que reciben su primera infusión intravenosa han tenido reacciones anafilactoides que precisan suspensión del fármaco. El exantema ocurre en 6% de los pacientes.

DOSIS. El tratamiento se suele iniciar con una infusión intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h hasta dos dosis, seguidos de 3 a 4 mg/kg cada 12 h, administrados a una tasa no más rápida de 3 mg/kg/h. A medida que mejora el paciente, se continúa la administración oral mediante una dosis de 200 mg cada 12 horas. Los pacientes que no responden pueden recibir 300 mg cada 12 h. Debido a que las comidas con alto contenido de materia grasa reducen la biodisponibilidad de voriconazol, se debe administrar el fármaco oral 1 h antes o 1 h después de las comidas.

POSACONAZOL

El posaconazol es un análogo estructural sintético del itraconazol que tiene la misma actividad antibacteriana amplia pero con una actividad *in vitro* cuatro veces mayor contra levaduras y hongos filamentosos, incluidos los que producen mucormicosis. Al igual que para otros imidazoles, el mecanismo de acción es la inhibición de la esterol 14-α-desmetilasa.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad es variable y se intensifica en grado significativo por la presencia del alimento. El fármaco tiene una vida media prolongada (25 a 31 h), un considerable volumen de distribución (331 a 1341 L), y se une considerablemente (> 98%) a proteína. La exposición sistémica es cuatro veces mayor en metabolizadores lentos homocigotos de la CYP2C19 que en los metabolizadores homocigotos de tipo silvestre. Se alcanzan concentraciones en el estado de equilibrio a los siete a 10 días cuando se administra cuatro veces al día. La alteración hepática produce un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas. Casi 80% del fármaco y sus metabolitos se excretan en las heces y 66% como fármaco sin cambio. La principal vía metabólica es la glucuronidación con UDP. La hemodiálisis no elimina el fármaco de la circulación. El ácido gástrico mejora la absorción. Los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., cimetidina y esomeprazol) disminuyen la exposición del posaconazol en 32 a 50%. La diarrea reduce 37% las concentraciones plasmáticas promedio.

USOS TERAPÉUTICOS. El posaconazol se utiliza para tratar la candidosis bucofaríngea, aunque se prefiere el fluconazol debido a su tolerabilidad y costo. El posaconazol está aprobado para la profilaxis contra la candidosis y la aspergilosis en pacientes mayores de 13 años de edad que tienen neutropenia prolongada o enfermedad del injerto contra el anfitrión grave (GVHD). Está aprobado en la Unión Europea como tratamiento de rescate de la aspergilosis y de otras varias infecciones, al igual que itraconazol y voriconazol. Se dispone de posaconazol en una suspensión saborizada que contiene 40 mg/ml. La dosis en adultos y niños mayores de ocho años de edad es 200 mg (suspensión de 5 mL) tres veces al día para la profilaxis. El tratamiento de la infección activa se inicia en 200 mg cuatro veces al día y se modifica a 400 mg dos veces al día una vez que ha mejorado la infección. Todas las dosis se han de tomar con una comida completa.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. El posaconazol inhibe a la CYP3A4. La administración concomitante con rifabutina o nifenilidantoína aumenta la concentración plasmática de estos fármacos y disminuye dos tantos la exposición del posaconazol. Se desconoce si el posaconazol prolonga la repolarización cardiaca pero no se debe administrar al mismo tiempo con fármacos que son sustratos de la CYP3A4 y prolongan el intervalo QTc (véanse cuadros 57-4 y 57-6).

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos adversos frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y cefalea. Si bien los efectos secundarios se presentan en por lo menos un tercio de los pacientes, la suspensión debida a efectos

secundarios en estudios a largo plazo ha sido de sólo 8%. El posaconazol se clasifica bajo la categoría C en el embarazo.

DOSIS. La dosis para adultos y niños mayores de ocho años de edad es 200 mg (suspensión de 5 mL) tres veces al día para la prevención. El tratamiento de la infección activa se inicia a 200 mg cuatro veces al día y se cambia a 400 mg dos veces al día una vez que ha mejorado la infección. Todas las dosis se han de tomar con una comida completa.

ISAVUCONAZOL

El isavuconazol (BAL8557) es un profármaco hidrosoluble en fase de investigación del triazol sintético, BAL4815. El fármaco fácilmente es desdoblado por esterasas en el cuerpo humano para liberar el triazol activo. La actividad *in vitro* es equivalente a la del voriconazol. Después de la administración oral, el fármaco tiene una vida media prolongada, aproximadamente 100 h, y es bien tolerado. Los estudios de fase III están incorporando a pacientes con candidosis y apergilosis de invasión profunda.

EQUINOCANDINAS

Las *equinocandinas* inhiben la formación de 1,3-β-D-glucanos en la pared de la célula fúngica, reduciendo su integridad estructural (figura 57-3), lo que da por resultado inestabilidad osmótica y muerte celular. Tres equinocandinas están aprobadas para utilización clínica: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Todas son lipopéptidos cíclicos con un núcleo hexapéptido. Los hongos susceptibles son especies de los géneros *Candida* y *Aspergillus.*

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GENERALES. Las equinocandinas tienen una farmacocinética un poco diferente (cuadro 57-7) pero todas comparten una falta de biodisponibilidad oral, unión considerable a proteínas (más de 97%), imposibilidad de penetrar en el líquido cefalorraquídeo, falta de aclaramiento renal y sólo un efecto leve a moderado de la insuficiencia hepática sobre la concentración plasmática del fármaco. Los efectos secundarios son mínimos. Los tres compuestos corresponden a la categoría C durante el embarazo.

CASPOFUNGINA

El acetato de caspofungina es un lipopéptido semisintético hidrosoluble.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA. El catabolismo en su mayor parte es mediante hidrólisis y *N*-acetilación, y los metabolitos se excretan en la orina y las heces. La insuficiencia hepática leve y moderada aumenta el área bajo la curva en 55 y 76%, respectivamente. La caspofungina aumenta 16% las concentraciones de tacrolimús, lo cual se controla mediante vigilancia normal. La ciclosporina aumenta un poco las concentraciones de caspofungina. La rifampicina y otros fármacos que activan la CYP3A4 pueden originar reducción de las concentraciones de caspofungina. La caspofungina está aprobada para el tratamiento inicial de la candidosis profundamente invasiva y como tratamiento de rescate en pacientes con aspergilosis invasiva en quienes no resultan eficaces los fármacos aprobados como las

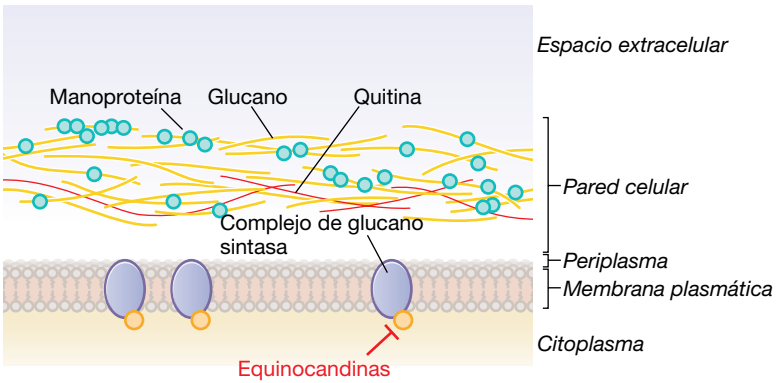


Figura 57-3 *La acción de las equinocandinas.* La fuerza de la pared fúngica se mantiene mediante polisacáridos fibrilares, en gran parte β-1,3-glucano y quitina, que se unen de manera covalente entre sí y a las proteínas. Un complejo de glucano sintasa en la membrana plasmática cataliza la síntesis de β-1,3-glucano; el glucano es excluido hacia el periplasma e incorporado en la pared celular. Las equinocandinas inhiben la actividad del complejo de glucano sintasa, lo que da por resultado pérdida de la integridad estructural de la pared celular. Se considera que una subunidad de glucano sintasa designada como Fks1p es la diana de la equinocandina. Las mutaciones en Fks1p, codificadas por *FSK1*, producen resistencia a las equinocandinas.

formulaciones de anfotericina B o el voriconazol. La caspofungina también está aprobada para la candidosis esofágica y para el tratamiento de los pacientes neutropénicos persistentemente febriles con sospecha de infecciones micóticas. La caspofungina es bien tolerada con la excepción de la flebitis en el lugar de la infusión. Se han comunicado efectos similares a los de la histamina con las infusiones rápidas. Otros síntomas han sido equivalentes a los observados en pacientes que reciben fluconazol.

La caspofungina se administra por vía intravenosa una vez al día en el curso de 1 h. En la candidemia y en el tratamiento de rescate de la aspergilosis, la dosis inicial es 70 mg, seguida de 50 mg al día. Se debe aumentar la dosis a 70 mg al día en pacientes que reciben rifampicina y también en aquellos que no responden a 50 mg. La candidosis esofágica se trata con 50 mg al día. En la insuficiencia hepática moderada se debe reducir la dosis a 35 mg al día.

MICAFUNGINA

Este fármaco es una equinocandina semisintética hidrosoluble. Tiene una farmacocinética lineal en una amplia gama de dosis (1 a 3 mg/kg) y edades. Pequeñas cantidades del fármaco son metabolizadas en el hígado por la arilsulfatasa y la catecol *O*-metiltransferasa. Aproximadamente 71% del fármaco original y los metabolitos son excretados en las heces. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El aclaramiento es más rápido en los lactantes prematuros en comparación con niños mayores y adultos. La micafungina es un inhibidor leve de la CYP3A4, e incrementa el AUC del nifedipino en 18% y del sirolimús en 21%. La micafungina no tiene ningún efecto sobre el aclaramiento del tacrolimús.

El fármaco está aprobado para el tratamiento de la candidosis profundamente invasiva y la candidosis esofágica y la profilaxis de la candidosis profundamente invasiva en receptores de trasplante de hemocitoblastos. La micafungina se administra por vía intravenosa en dosis de 100 mg al día durante 1 h en los adultos, y se recomiendan 50 mg para la profilaxis y 150 mg para la candidosis esofágica.

ANIDULAFUNGINA

Es un compuesto semisintético insoluble en agua extraído del hongo *A. nidulans*. El fármaco se elimina del organismo mediante la degradación química lenta. No ocurre ningún metabolismo hepático o excreción renal. Se desconocen sus interacciones farmacológicas. La anidulafungina al parecer no es inferior al fluconazol en la candidemia de pacientes no neutropénicos y está aprobada para el tratamiento de la candidosis esofágica. El fármaco disuelto en el diluyente suministrado se administra mediante infusión una vez al día en solución isotónica o en dextrosa en agua al 5% y a una tasa que no supere los 1.1 mg/min. En la candidosis profundamente invasiva, la anidulafungina se administra diariamente como una dosis de carga de 200 mg seguida de 100 mg al día. En la candidosis esofágica, una dosis de carga de 100 mg se acompaña de 50 mg al día.

GRISEOFULVINA

MECANISMO DE ACCIÓN. La griseofulvina es un fungistático prácticamente insoluble que inhibe la función de los microtúbulos y de esta manera altera el ensamble del uso mitótico. Aunque los efectos del fármaco son similares a los de la *colchicina* y los alcaloides de la vinca, son diferentes los lugares de unión de la griseofulvina en la tubulina; la griseofulvina también interactúa con proteína asociada a los microtúbulos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Las concentraciones sanguíneas después de la administración oral son muy variables. La absorción mejora cuando se toma el fármaco con una comida grasa. Dado que las tasas de disolución y desagregación limitan la biodisponibilidad de la griseofulvina, ahora se utilizan en los preparados polvos de tamaño microscópico y ultramicroscópico. La griseofulvina tiene una vida media plasmática de aproximadamente un día y alrededor de 50% de la dosis oral se puede detectar en la orina al cabo de cinco días, principalmente en la forma de metabolitos; el metabolito primario es la 6-metilgriseofulvina. Los barbitúricos disminuyen la absorción de griseofulvina en el tubo digestivo.

La griseofulvina se deposita en los precursores de las células productoras de queratina; cuando estas células se diferencian, el fármaco se mantiene muy unido a la queratina y proporciona resistencia prolongada a la invasión micó-

Cuadro 57-7

Farmacocinética de las equinocandinas en seres humanos.

FÁRMACO	DOSIS (mg)	$C_{máx}$ (μg/ml)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (mg·h/L)	$t_{½}$ (h)	CL (ml/min/kg)
Caspofungina	70	12	93.5	10	0.15
Micafungina	75	7.1	59.9	13	0.16
Anidulafungina	200	7.5	104.5	25.6	0.16

Para detalles véase Wagner C., Graninger W., Presterl E., Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. Pharmacology, 2006; 78:161-177.

tica. Por este motivo, el nuevo crecimiento del pelo y las uñas es el primero en estar libre de la enfermedad. A medida que se desprende la queratina que contiene el hongo, es reemplazada por tejido normal. La griseofulvina es detectable en el estrato córneo de la piel en un lapso de 4 a 8 h después de la administración oral. Sólo una fracción muy pequeña de una dosis del fármaco está presente en los líquidos corporales y los tejidos.

ACCIÓN ANTIFÚNGICA. La griseofulvina es fungistática *in vitro* para diversas especies de los dermatofitos *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. El fármaco no tiene ningún efecto sobre las bacterias o sobre otros hongos.

USOS TERAPÉUTICOS. La enfermedad micótica de la piel, el pelo y las uñas responde al tratamiento con griseofulvina. Para la tiña de la cabeza en los niños, la griseofulvina sigue siendo el fármaco de elección; la eficacia es mejor para la tiña de la cabeza causada por *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton schoenleinii* y *Trichophyton verrucosum*. La griseofulvina también es eficaz para la tiña de la piel lampiña; la tiña crural y la tiña corporal causadas por *M. canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. verrucosum* y *Epidermophyton floccosum*, y la tiña de las manos (*T. rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*) y de la barba (especies del género *Trichophyton*). Las infecciones por *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* puede precisar dosis más altas que las habituales de griseofulvina.

DOSIS. La dosis diaria recomendada para la griseofulvina es 2.3 mg/kg (hasta 500 mg) en los niños y 500 mg a 1 g en los adultos. Las dosis de 1.5 a 2 g al día se pueden utilizar por periodos breves en las infecciones graves o extensas. Se obtienen mejores resultados cuando la dosis diaria se divide y se administra a intervalos de 6 h. Se debe continuar el tratamiento hasta que el tejido infectado sea reemplazado por pelo, piel o uñas normales, lo que requiere un mes para la tiña del cuero cabelludo y el cabello, seis a nueve meses para las uñas de los dedos de las manos y por lo menos un año para las uñas de los dedos de los pies. El itraconazol o la terbinafina son mucho más eficaces para la onicomicosis.

EFECTOS SECUNDARIOS. La frecuencia de reacciones graves debidas a la griseofulvina es muy baja. Se presenta dolor de cabeza en 15% de los pacientes. Otros efectos secundarios son manifestaciones digestivas y del sistema nervioso e intensificación de los efectos del alcohol. También se ha observado hepatotoxicidad. Los efectos hematológicos consisten en leucopenia, neutropenia, basofilia punteada y monocitosis; éstos suelen desaparecer pese a la continuación del tratamiento. Se han de llevar a cabo estudios de la sangre por lo menos una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento o por más tiempo. Los efectos renales frecuentes son albuminuria y cilindruria sin signos de insuficiencia renal. Las reacciones que afectan a la piel son urticaria por frío y calor, fotosensibilidad, liquen plano, eritema, exantemas similares al eritema multiforme y erupciones vesiculosas y morbiliformes. Raras veces se presentan síndrome de enfermedad por el suero y angioedema grave. Se ha observado en los niños efectos estrogénicos. Se ha observado con el uso crónico un aumento moderado pero inconstante de protoporfirinas fecales.

La griseofulvina induce a las CYP hepáticas y con ello incrementa la tasa de metabolismo de warfarina; puede ser necesario el ajuste de la dosis de la última en algunos pacientes. El fármaco puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que tienen bajo contenido de estrógenos, probablemente por un mecanismo similar.

TERBINAFINA

La terbinafina es una alilamina sintética, estructuralmente similar al fármaco tópico naftifina (véase adelante). Actúa inhibiendo la escualeno epoxidasa fúngica y de esta manera reduce la biosíntesis de ergosterol (figura 57-1).

La terbinafina se absorbe bien, pero la biodisponibilidad es de 40%, aproximadamente, debido al metabolismo de primer paso en el hígado. El fármaco se acumula en la piel, las uñas y el tejido adiposo. La vida media inicial es de aproximadamente 12 h pero se extiende hasta 200 a 400 h en estado de equilibrio. No se recomienda la terbinafina en pacientes con hiperazoemia intensa o insuficiencia hepática. La rifampicina disminuye y la cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de terbinafina. El fármaco es bien tolerado y tiene una baja frecuencia de molestias digestivas, cefaleas o exantema. Muy pocas veces se presenta hepatotoxicidad mortal, neutropenia grave, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El fármaco corresponde a la categoría B durante el embarazo y se recomienda que el tratamiento sistémico con terbinafina para que la onicomicosis se posponga hasta después que concluya el embarazo. La terbinafina, administrada como un comprimido de 250 mg diariamente en los adultos, es un poco más eficaz para la onicomicosis de la uña que el itraconazol. La duración del tratamiento varía con el lugar que se esté tratando pero suele ser de seis a 12 semanas. La eficacia en la onicomicosis puede mejorarse con la utilización simultánea de placa de uña con amorolfina al 5%. La terbinafina también es eficaz en la tiña de la cabeza y se utiliza con indicaciones extraoficiales para la tiña en otras partes del cuerpo.

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

El tratamiento tópico es útil en muchas infecciones micóticas superficiales, es decir, las que están circunscritas al estrato córneo, la mucosa del epitelio escamoso o la córnea. Tales enfermedades comprenden dermatofitosis (tiña), candidosis, tiña versicolor, piedra, tiña negra y queratitis micótica.

La formulación preferida para la aplicación cutánea suele ser en crema o solución. Los ungüentos son engorrosos y demasiado oclusivos. La utilización de polvos se limita en gran parte a las lesiones de los pies y húmedas de la ingle y otras zonas intertriginosas. La administración tópica de los agentes antimicóticos por lo general no tiene eficacia en las micosis de las uñas (onicomicosis) y el cabello (tiña de la cabeza) y no es útil en el tratamiento de las micosis subcutáneas, como la esporotricosis y la cromoblastomicosis. Sea cual sea la formulación, la penetración de fármacos tópicos en las lesiones hiperqueratósicas a menudo es deficiente. La eliminación de la queratina gruesa e infectada a veces es un complemento útil al tratamiento.

IMIDAZOLES Y TRIAZOLES PARA APLICACIÓN TÓPICA

Estas clases de fármacos íntimamente relacionadas son antimicóticos sintéticos que se utilizan en forma tópica y sistémica. Las indicaciones para su aplicación tópica son tiña, tiña versicolor y candidosis mucocutánea. La resistencia a los imidazoles o a los triazoles es muy poco frecuente entre los hongos que producen tiña.

APLICACIÓN CUTÁNEA. Los preparados para la utilización cutánea que se describen a continuación son eficaces para la tiña del cuerpo, la tiña del pie, la tiña crural, la tiña versicolor y la candidosis cutánea. Se han de aplicar dos veces al día durante tres a seis semanas. Las formulaciones cutáneas no son adecuadas para uso oral, vaginal u ocular.

APLICACIÓN VAGINAL. Las cremas, los supositorios y las tabletas vaginales para la candidosis vaginal se utilizan una vez al día durante uno a siete días, de preferencia a la hora de acostarse. Ninguno es útil en la tricomoniosis. Casi todas las cremas vaginales se administran en cantidades de 5 g. Tres formulaciones vaginales –tabletas de clotrimazol, supositorios de miconazol y crema de terconazol– vienen en preparados con bajas y altas dosis. Se recomienda un tratamiento de duración más breve para las dosis más altas. Estos preparados se administran durante tres a siete días. Aproximadamente 3 a 10% de la dosis vaginal se absorbe. Ningún efecto adverso sobre el feto humano se ha atribuido a la utilización vaginal de imidazoles o triazoles.

UTILIZACIÓN ORAL. El empleo de trociscos orales de clotrimazol se considera apropiadamente como un tratamiento tópico. La única indicación para esta pastilla que se disuelve en la boca de 10 mg es la candidosis bucofaríngea.

CLOTRIMAZOL. La absorción de clotrimazol en la piel intacta es de 0.5% después de su aplicación; en la vagina es de 3 a 10%. Las concentraciones fungicidas permanecen en la vagina hasta por tres días después de la aplicación del fármaco. La pequeña cantidad que se absorbe es metabolizada en el hígado y excretada en la bilis. El clotrimazol en la piel puede causar sensación de picazón, eritema, edema, formación de vesículas, descamación, prurito y urticaria. Cuando se aplica en la vagina, aproximadamente 1.6% de las pacientes se quejan de una sensación de quemadura leve y raras veces de cólicos abdominales bajos, un incremento leve de la frecuencia de micción o exantema de la piel. La pareja sexual puede presentar irritación del pene o la uretra. Por la vía oral, el clotrimazol puede causar irritación del tubo digestivo. En pacientes que utilizan pastillas que se disuelven en la boca, la frecuencia de este efecto secundario es de 5%, aproximadamente.

USOS TERAPÉUTICOS. El clotrimazol está disponible en crema, loción, polvo, solución de aerosol y solución al 1%, crema vaginal al 1 o 2% o comprimidos vaginales de 100, 200 o 500 mg y pastillas que se disuelven en la boca de 10 mg. Para la vagina, los esquemas normales son de un comprimido de 100 mg una vez al día a la hora de acostarse durante siete días, un comprimido de 200 mg al día durante tres días, y un comprimido de 500 mg insertado sólo una vez, o bien 5 g de crema una vez al día durante tres días (crema al 2%) o siete días (crema al 1%). Para la candidosis bucofaríngea, las pastillas se tienen que disolver lentamente en la boca cinco veces al día durante 14 días.

El clotrimazol tópico cura las infecciones por dermatofitos en 60 a 100% de los casos. Las tasas de curación en la candidosis cutánea son de 80 a 100%. En la candidosis vulvovaginal, la tasa de curación suele ser superior al 80% con el esquema de siete días. Un esquema de tres días de 200 mg una vez al día al parecer tiene la misma eficacia, lo mismo que un tratamiento con una sola dosis (500 mg). Las recidivas son frecuentes después de todos los esquemas. La tasa de curación con las pastillas para disolverse en la boca en la candidosis bucal y faríngea puede llegar hasta el 100% en el hospedador inmunocompetente.

ECONAZOL

El econazol es el derivado descloro del miconazol. El econazol rápidamente penetra el estrato córneo y se encuentra en concentraciones eficaces hasta la porción media de la dermis. Menos de 1% de una dosis aplicada al parecer se absorbe hacia la sangre. Aproximadamente 3% de los receptores tienen eritema loca, sensación de ardor, sensación de picazón o prurito. El nitrato de econazol está disponible en una crema miscible en agua (1%) que se aplica dos veces al día.

MICONAZOL

El miconazol fácilmente penetra el estrato córneo de la piel y persiste allí durante más de cuatro días después de su aplicación. Menos de 1% se absorbe hacia la sangre. La absorción no es mayor de 1.3% en la vagina. Los efectos

adversos de la aplicación tópica en la vagina consisten en sensación de ardor, prurito o irritación en aproximadamente 7% de los receptores, y raras veces, cólicos pélvicos (0.2%), cefaleas, urticaria o exantema cutáneo. La irritación, la sensación de ardor y la maceración son infrecuentes después de la aplicación cutánea. El miconazol se considera inocuo para utilizarse durante el embarazo, aunque algunos recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre.

USOS TERAPÉUTICOS. El nitrato de miconazol está disponible en crema, ungüento, loción, polvo, gel, polvo en aerosol y solución en aerosol. Para evitar la maceración, sólo la loción se debe aplicar en las zonas intertriginosas. El miconazol se formula en una crema vaginal al 2 y 4%, y en supositorios vaginales de 100, 200 o 1 200 mg, para aplicarse en la porción alta de la vagina a la hora de acostarse durante siete, tres o un días, respectivamente. En el tratamiento de la tiña del pie, la tiña crural y la tiña versicolor, la tasa de curación puede ser de hasta más de 90%. En el tratamiento de la candidosis vulvovaginal, la tasa de curación micológica al final de un mes es aproximadamente 80 a 95%. El prurito a veces se alivia después de una sola aplicación. Algunas infecciones vaginales debidas a *C. glabrata* también responden.

TERCONAZOL Y BUTOCONAZOL

El terconazol es un triazol quetal con un mecanismo de acción similar al de los imidazoles. El supositorio vaginal de 80 mg se inserta a la hora de acostarse durante tres días; la crema vaginal al 0.4% se utiliza durante siete días y la crema al 0.8% por tres días. La eficacia clínica y la aceptación del paciente para ambos preparados son por lo menos tan satisfactorias como para el clotrimazol en pacientes con candidosis vaginal.

El butoconazol es un imidazol farmacológicamente equivalente al clotrimazol. El nitrato de butoconazol se formula en una crema vaginal al 2%. Debido a la respuesta más lenta durante el embarazo, se recomienda un esquema de seis días (durante el segundo y tercer trimestre).

TIOCONAZOL

Es un imidazol que se comercializa para el tratamiento de la vulvovaginitis por *Candida*. Se administra una sola dosis de 4.6 g del ungüento (300 mg) a la hora de acostarse.

OXICONAZOL, SULCONAZOL Y SERTACONAZOL

Estos derivados de imidazol se utilizan para el tratamiento tópico de infecciones causadas por dermatofitos patógenos frecuentes. El nitrato de oxiconazol se formula en una crema y loción al 1%; el nitrato de sulconazol se formula en una solución o crema al 1%. El sertaconazol es una crema al 2% que se comercializa para tratar la tiña del pie.

CETOCONAZOL

Este imidazol se formula en una crema, espuma, gel y champú al 0.5% para las infecciones frecuentes de la piel por dermatofitos, para la tiña versicolor y la dermatitis seborreica.

ANTIMICÓTICOS ESTRUCTURALMENTE DIVERSOS

CICLOPIROX OLAMINA

La ciclopirox olamina tiene una actividad antimicótica de amplio espectro. Es fungicida contra *C. albicans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*. También inhibe el crecimiento de *Malassezia furfur.* Después de la aplicación a la piel, penetra toda la epidermis hacia la dermis, pero incluso bajo oclusión, < 1.5% se absorbe a la circulación sistémica. Dado que la vida media es de 1.7 h, no ocurre ninguna acumulación sistémica. El fármaco penetra en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. A veces produce hipersensibilidad. Se formula en una crema, gel suspensión y loción al 0.77% para el tratamiento de la candidosis cutánea y para la tiña del cuerpo, crural, del pie y versicolor. Se dispone de una solución tópica al 8% para la onicomicosis. El gel de ciclopirox y el champú al 1% también se utilizan para tratar la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. Las tasas de curación en las dermatomicosis y en las infecciones por cándida son de 81 a 94%. No se ha observado toxicidad tópica.

HALOPROGINA

Haloprogina es un éter fenólico halogenado. Es fungicida contra *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, *Microsporum*, *Trichophyton* y *Candida*. Se presenta irritación, prurito, sensación de ardor, formación de vesículas, aumento de la maceración y "sensibilización" (o exacerbación de la lesión) en forma esporádica, sobre todo en el pie si se utiliza calzado oclusivo. La haloprogina no se absorbe bien a través de la piel; es convertida en triclorofenol en el cuerpo; la toxicidad sistémica por la aplicación tópica al parecer es baja. La crema o la solución se aplican dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Su principal uso es contra la tiña del pie. También se emplea contra la tiña crural, la tiña del cuerpo, la tiña de la mano y la tiña versicolor. Ya no se comercializa haloprogina en Estados Unidos.

TOLNAFTATO

El tolnaftato es un tiocarbamato. Es eficaz para tratar la mayor parte de las micosis cutáneas causadas por *T. rubrum, T. mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *Microsporum gypseum* y *M. furfur*, pero es ineficaz contra *Candida.* En la tiña del pie, la tasa de curación es de aproximadamente 80%, en comparación con aproximadamente 95% para el miconazol. El tolnaftato se formula en una concentración al 1% en crema, gel, polvo, polvo en aerosol y solución tópica, o como un líquido en aerosol tópico. El prurito se suele aliviar

en un lapso de 24 a 72 h. La involución de las lesiones interdigitales causadas por hongos susceptibles muy a menudo se completa en siete a 21 días. No se han comunicado reacciones tóxicas o alérgicas al tolnaftato.

NAFTIFINA

La naftifina, una alilamina sintética, inhibe a la escaleno-2,3-epoxidasa y por tanto inhibe la biosíntesis fúngica de ergosterol. El fármaco tiene una actividad fungicida de amplio espectro *in vitro*. El clorhidrato de naftifina está disponible en una crema o gel al 1%. Es eficaz para el tratamiento tópico de la tiña crural y la tiña del cuerpo; se recomienda su aplicación dos veces al día. El fármaco es bien tolerado, aunque se ha observado irritación local en 3% de los pacientes tratados. Aunque no está aprobado para estas aplicaciones, la naftifina puede ser eficaz para la candidosis cutánea y la tiña versicolor.

TERBINAFINA

La crema de terbinafina al 1% o la atomización se aplica dos veces al día y es eficaz en la tiña corporal, la tiña crural y la tiña del pie. La terbinafina es menos eficaz contra especies de *Candida* y *M. furfur*, pero la crema también se puede utilizar en la candidosis cutánea y la tiña versicolor.

BUTENAFINA

El clorhidrato de butenafina es un derivado de la benzilamina que tiene un mecanismo de acción y un espectro de actividad similares a los de la terbinafina, la naftifina y otras alquilaminas.

ANTIMICÓTICOS POLIÉNICOS

NISTATINA

La nistatina, un macrólido de tetraeno producido por *Streptomyces noursei*, tiene una estructura similar a la anfotericina B y el mismo mecanismo de acción. El fármaco no se absorbe en el tubo digestivo, la piel o la vagina. La nistatina es útil sólo para la candidosis y se formula en preparados para administración cutánea, vaginal u oral con este fin. Las infecciones de las uñas y las lesiones cutáneas hiperqueratinizadas o encostradas no responden. Se prefieren los polvos para las lesiones húmedas y se aplica dos a tres veces al día. Se utilizan cremas o ungüentos dos veces al día. También se cuenta con combinaciones de nistatina con antibacterianos o corticoesteroides. Los imidazoles o triazoles son más eficaces que la nistatina para la candidosis vaginal. La suspensión de nistatina suele ser eficaz en la candidosis bucal del hospedador inmunocompetente. Aparte del sabor amargo y las molestias esporádicas de náuseas, los efectos adversos son infrecuentes.

ANTIMICÓTICOS DIVERSOS

ÁCIDO UNDECILÉNICO

El ácido undecilénico es principalmente fungistático contra diversos hongos, entre ellos los que producen tiña. El ácido undecilénico se formula en una crema, polvo, polvo pulverizable, jabón y líquido. El undecilinato de cinc se comercializa en combinación con otros componentes. El cinc proporciona una acción astringente que ayuda a la supresión de la inflamación. El ungüento de ácido undecilénico compuesto contiene ácido undecilénico (aproximadamente 5%) y undecilenato de cinc (aproximadamente 20%). El undecilenato de calcio se formula como un polvo. Los preparados de ácido undecilénico se utilizan para el tratamiento de diversas dermatomicosis, sobre todo tiña del pie. Las concentraciones del ácido de hasta 10%, así como las que contienen el ácido y la sal en el ungüento compuesto, se pueden aplicar en la piel. Los preparados por lo general no irritan el tejido y la sensibilización a ellos es infrecuente. En la tiña del pie, la infección a menudo persiste pese al tratamiento intensivo y la tasa de "curación" clínica es de cerca de 50%, que es mucho más baja que la que se obtiene con los imidazoles, haloprogina o tolnaftato. Los preparados de ácido undecilénico también están aprobados para utilizarse en el tratamiento del exantema del pañal, la tiña crural y otros trastornos dermatológicos menores.

Ácido benzoico y ácido salicílico. Un ungüento que contiene ácidos benzoico y salicílico se conoce como ungüento de Whitfield. Combina la acción fungistática del benzoato con la acción queratolítica del salicilato (en un cociente de 2:1, por lo general de 3 a 6%) y se utiliza principalmente en el tratamiento de la tiña del pie. Dado que el ácido benzoico sólo es fungistático, la erradicación de la infección ocurre sólo después de que se desprende el estrato córneo infectado. Es necesaria la medicación continuada durante varias semanas a meses. El ácido salicílico acelera la descamación. A veces también se utiliza el ungüento para tratar la tiña de la cabeza. Puede ocurrir irritación leve en el lugar de la aplicación.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

58 capítulo Fármacos antivirales (no retrovirales)

Los virus son microorganismos simples que consisten en DNA o RNA bicatenario o monocatenario dentro de una cubierta proteínica llamada *cápside.* Algunos virus tienen también una cubierta lipídica proveniente de la célula infectada del hospedador, la que, a semejanza de la cápside, puede contener glucoproteínas antigénicas. Los antivirales eficaces inhiben los fenómenos de replicación específicos de cada virus, o inhiben preferentemente la síntesis de ácidos nucleicos o proteínas *dirigidas por el virus* y *no por la célula hospedadora* (cuadro 58-1). Las moléculas de la célula hospedadora que son esenciales para la replicación viral también aportan sitios activos para la intervención antiviral. La figura 58-1 incluye un esquema del ciclo de replicación de los típicos DNAvirus y RNAvirus.

Los DNAvirus comprenden los poxvirus (viruela); herpesvirus (varicela, zóster, herpes de boca y de genitales); adenovirus (conjuntivitis, faringitis); hepadnavirus (virus de hepatitis B [HBV]), y papilomavirus (verrugas). Casi todos los DNAvirus penetran en el núcleo de la célula hospedadora en donde el DNA viral es transcrito en mRNA, por la polimerasa de la célula hospedadora; el mRNA es traducido por el mecanismo usual de la célula hospedadora en las proteínas específicas del virus. La excepción serían los poxvirus que portan su propia RNA polimerasa y efectúan la replicación en el citoplasma de la célula hospedadora.

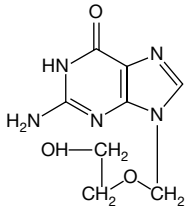
En el caso de los RNAvirus la estrategia de replicación depende ya sea de las enzimas en el virión que sintetizan mRNA, o del RNA viral que actúa como su propio mRNA. El mRNA es traducido en varias proteínas virales que incluyen la RNA polimerasa, que dirige la síntesis de más mRNA viral y RNA genómico. Casi todos los RNAvirus completan su replicación dentro del citoplasma de la célula hospedadora, aunque algunos, como el de la influenza, son transcritos en el núcleo de la célula hospedera. Ejemplos de RNAvirus son los virus de rubéola (sarampión alemán); rabdovirus (rabia); picornavirus (poliomelitis, meningitis, resfriados, hepatitis A); arenavirus (meningitis, fiebre de Lassa); flavivirus (meningoencefalitis del Nilo Occidental, fiebre amarilla, hepatitis C); ortomixovirus (influenza); paramixovirus (sarampión, parotiditis), y coronavirus (resfriados y síndrome respiratorio agudo grave [SARS; *severe acute respiratory syndrome*]). Los retrovirus son RNAvirus que incluyen el de la inmunodeficiencia humana (VIH); en el capítulo 59 se describe la farmacoterapia contra dicho tipo de virus.

El cuadro 58-2 resume la información sobre los fármacos aprobados actualmente para tratar infecciones no retrovirales. Presentamos en los apartados siguientes sus propiedades farmacológicas, clase por clase, como se incluyen en el cuadro.

FÁRMACOS CONTRA HERPESVIRUS

El virus de herpes simple tipo 1 (HSV-1; *herpes simplex virus type 1*) causa típicamente enfermedades de la boca, la cara, la piel, el esófago o el encéfalo. El virus de herpes simple tipo 2 (HSV-2; *herpes simplex virus type 2*) por lo común causa infecciones de los genitales, el recto, la piel, las manos o las meninges. Ambos tipos de partículas virales causan infecciones graves en los neonatos. El aciclovir es el prototipo de un grupo de fármacos antivirales congéneres de nucleósidos, que son fosforilados en el interior de las células por una cinasa viral y más adelante por enzimas de la célula hospedadora transformándose en inhibidores de la síntesis de DNA viral. Otros fármacos relacionados son el penciclovir y el ganciclovir.

ACICLOVIR Y VALACICLOVIR. El aciclovir es un análogo nucleósido de acicloguanina que no posee las posiciones 2′ y 3′ que aporta normalmente la ribosa. El valaciclovir es el profármaco L-valiléster del aciclovir.



ACICLOVIR

Cuadro 58-1

Fases de la replicación viral y posibles sitios de acción de los fármacos antivirales.

FASES DE LA REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS
Penetración de la célula	
Adherencia	Señuelos de receptores solubles; anticuerpos contra receptores;
Penetración	inhibidores de fusión de proteínas.
Pérdida de la cubierta	Bloqueadores del canal iónico, estabilizadores de cápsides.
Liberación del genoma viral	
Transcripción del genoma viral[a]	Inhibidores de la DNA y RNA polimerasas de virus,
Transcripción del RNA mensajero del virus	retrotranscriptasa, helicasa, primasa o integrasa.
Replicación del genoma viral	
Traducción de las proteínas virales	Interferones, oligonucleótidos de hebra no codificante, ribozimas
Proteínas reguladoras (fase temprana)	Inhibidores de proteínas reguladoras.
Proteínas estructurales (fase tardía)	
Modificaciones postraduccionales	
Degradación proteolítica	Inhibidores de proteasa.
Miristoilación, glucosilación	
Ensamblado de componentes del virión	Interferones, inhibidores de la proteína de ensamblado.
Liberación	Inhibidores de neuraminidasa, anticuerpos antivirales, linfocitos
Eclosión; lisis celular	citotóxicos.

[a] *Depende de la estrategia de replicación específica del virus, pero se necesita para parte del proceso una enzima con especificidad de virus.*

El uso del aciclovir se limita al tratamiento de herpesvirus. El aciclovir es más activo contra el HSV-1 (0.02 a 0.9 μg/ml), actividad que disminuye casi a la mitad contra HSV-2 (0.03 a 2.2 μg/ml), y tiene una potencia de un décimo contra el virus de varicela-zóster (VZV; *varicella zoster virus*) (0.8 a 0.4 μg/ml) y el virus de Epstein-Barr (EBV; *Epstein-Barr virus*) y su actividad es mínima contra el virus citomegálico (CMV; *citomegalovirus*) (por lo común > 20 μg/ml) y el herpes virus humano 6 (HHV-6; *human herpes virus 6*). En términos generales las grandes concentraciones de aciclovir (> 50 μg/ml) no afectan el crecimiento de células no infectadas de mamíferos.

USOS TERAPÉUTICOS. En personas con buena respuesta inmunitaria, los beneficios clínicos del aciclovir y del valaciclovir son mayores en la infección inicial por HSV, que en las repetitivas. Los fármacos son particularmente útiles en personas inmunodeprimidas, porque ellas presentan infecciones más frecuentes y más graves por HSV y VZV. El VZV es menos susceptible al aciclovir que el HSV, y por ello, hay que utilizar dosis mayores para tratar las infecciones por el virus VZV. El valaciclovir ingerible tiene la misma eficacia que el aciclovir de igual presentación en infecciones por HSV, y es más eficaz para tratar el herpes zóster. El aciclovir es ineficaz como fármaco en infecciones establecidas por el virus citomegálico (CMV), pero contra dicha infección el ganciclovir es eficaz como profiláctico en pacientes inmunodeprimidos. La tricoleucoplasia de la boca por EBV puede mejorar con el aciclovir. Este último fármaco por vía oral en combinación con corticoesteroides por vía sistémica, al parecer es provechoso para tratar la parálisis de Bell; el valaciclovir es ineficaz en la neuritis vestibular aguda. Conviene consultar la duodécima edición del texto original en busca de detalles de regímenes posológicos e indicaciones específicas en el tratamiento de infecciones por HSV, VZV y CMV.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El aciclovir inhibe la síntesis del DNA viral por un mecanismo presentado en la figura 58-2. La selectividad de su acción depende de la interacción con la *timidina cinasa* y la *DNA polimerasa* del HSV. La HSV timidina cinasa facilita la captación celular y la fosforilación inicial. La afinidad del aciclovir por la HSV timidina cinasa es 200 veces mayor que la que se observa con las enzimas de mamífero. Las enzimas celulares convierten el monofosfato de aciclovir en su trifosfato, que compite con el dGTP endógeno. El fármaco inmunodepresor mofetilo micofenolato (capítulo 35) potencia la actividad antiherpética del aciclovir y de fármacos similares al agotar los contenidos intracelulares de dGTP. El trifosfato de aciclovir inhibe en forma competitiva las DNA polimerasas virales, y en grado mucho menor, las DNA polimerasas celulares. El trifosfato de aciclovir también es incorporado en el DNA viral, en el cual actúa como terminador de cadena porque no posee el grupo 3′ hidroxilo. La cadena terminada de DNA que contiene el aciclovir, por un mecanismo denominado *inactivación suicida*, se une a la polimerasa del DNA viral y la inactiva de manera irreversible.

La resistencia al aciclovir por parte del HSV puede ser por la menor producción de la timidina cinasa del virus, por la alteración de la especificidad del sustrato de dicha enzima (por ejemplo, fosforilación de la timidina pero no del aciclovir), o de alteraciones en la DNA polimerasa del virus. Las alteraciones en las enzimas virales son causadas

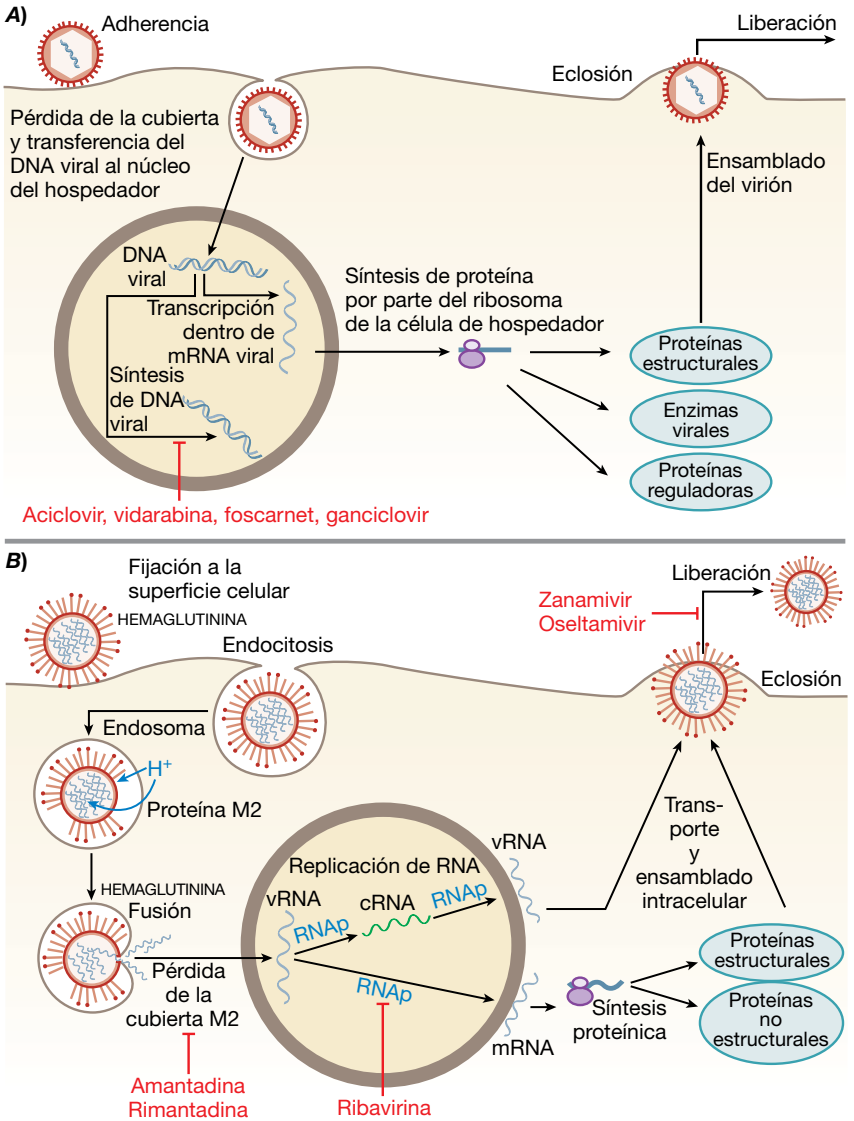


Figura 58-1 *Ciclos de replicación de virus de DNA (A) y de RNA (B).* Los ciclos de replicación de herpesvirus (*A*) y de virus de influenza (*B*) son ejemplos de virus codificados por DNA y codificados por RNA, respectivamente. También se señalan los sitios de acción de fármacos antivirales. *Abreviaturas:* cDNA, DNA complementario; cRNA, RNA complementario; DNAp, DNA polimerasa; mRNA, RNA mensajero; RNAp, RNA polimerasa; vRNA, RNA viral. El símbolo ⊣ denota el bloqueo de la proliferación viral. ***A)*** Ciclos de replicación del virus de herpes simple, que es un virus de DNA y los probables sitios de acción de los fármacos antivirales. La replicación del herpesvirus es un proceso multifásico regulado. Después de la infección, hay transcripción de un corto número de genes tempranos inmediatos; dichos genes codifican proteínas que regulan sus propias síntesis y que se encargan de la síntesis de los genes tempranos que intervienen en la replicación del genoma como las timidina cinasas, DNA polimerasas y otras más. Después de la replicación del DNA, la mayor parte de los genes del herpesvirus (llamados *genes tardíos*) se expresan y codifican proteínas que, o son incorporadas al interior de los viriones hijos, o facilitan el ensamblado de ellos. ***B)*** Ciclos de replicación del virus de la influenza, virus de RNA y los sitios (loci) en que actúan los fármacos antivirales. La célula de mamífero que se presenta en el esquema es del epitelio de vías respiratorias. La proteína M2 del virus de influenza permite la penetración de iones de hidrógeno al interior del virión, lo cual a su vez induce la disociación de segmentos de la proteína ribonuclear (RNP) y su liberación en el interior del citoplasma (pérdida de la cubierta). La síntesis de mRNA del virus de influenza necesita de un cebador formado por mRNA celular y utilizado por el complejo de RNAp viral. El zanamivir y el oseltamivir, inhibidores de la neuraminidasa, inhiben de manera específica la liberación de los virus hijos.

Cuadro 58-2

Nomenclatura de fármacos antivirales.

NOMBRE GENÉRICO	OTROS NOMBRES	PRESENTACIONES ASEQUIBLES
Fármacos contra herpesvirus		
Aciclovir	ACV, acicloguanosina	IV, O, T, oft[a]
Cidofovir	HPMPC, CDV	IV
Famciclovir	FCV	O
Foscarnet	PFA, fosfonoformiato	IV, O[a]
Fomivirsena	ISIS 2922	Intravítreo
Ganciclovir	GCV, DHPG	IV, O, intravítreo
Idoxuridina	IDUR	Oft
Penciclovir	PCV	T, IV[a]
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	Ofh
Valaciclovir		O
Valganciclovir		O
Fármacos contra la influenza		
Amantadina		O
Oseltamivir	GS4104	O
Rimantadina		O
Zanamivir	GC167	Inhalación
Fármacos contra hepatitis		
Dipivoxilo de adefovir	Bis-pom-PMEA	O
Entecavir		O
Interferón alfa-N1		Inyección
Interferón alfa-N3		Inyección
Interferón alfacon-1		Inyección
Interferón alfa-2B		Inyección
Interferón alfa-2A		Inyección
Lamivudina	3TC	O
Peginterferón alfa 2A		SC
Peginterferón alfa 2B		SC
Otros fármacos antivirales		
Ribavirina		O, inhalación, IV
Telbivudina		O
Fumarato de tenofovir disoproxilo	TDF	O
Imiquimod		Tópico

[a]En Estados Unidos no se ha aprobado su uso. IV, intravenoso; O, oral o ingerible; T, tópico; oft, oftálmico.

por mutaciones puntuales y de inserciones o eliminaciones de bases en los genes correspondientes. En poblaciones del virus original aparecen variantes resistentes y en virus aislados de pacientes tratados. El mecanismo más común de resistencia en el virus de VSH aislado de enfermos es la ausencia o deficiencia de la actividad de la timidina cinasa viral; son raras las mutantes de la DNA polimerasa del virus. La resistencia fenotípica se define, por costumbre, por las concentraciones inhibidoras *in vitro* de > 2 a 3 μg/ml, que anticipan la ineficacia del tratamiento en sujetos inmunodeficientes. La resistencia al aciclovir en partículas de VZV aisladas de pacientes, es causada por mutaciones en la timidina cinasa del virus y con menor frecuencia por mutaciones de la DNA polimerasa del virus.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad del aciclovir después de su administración oral es de 10 a 30% y disminuye conforme se aumenta la dosis. El valaciclovir oral es transformado rápidamente y casi por completo en aciclovir. Esta conversión, según se piensa, es consecuencia del metabolismo de primer paso por intestino e hígado, por medio de la hidrólisis enzimática. A diferencia del aciclovir, el valaciclovir es sustrato para transportadores peptídicos intestinales y renales. La biodisponibilidad del aciclovir después de su administración oral aumenta cerca de 70% después de administrar valaciclovir. Las concentraciones plasmáticas máximas del valaciclovir son sólo 4% de las del aciclovir. Menos de 1% de una dosis administrada de valaciclovir se expulsa

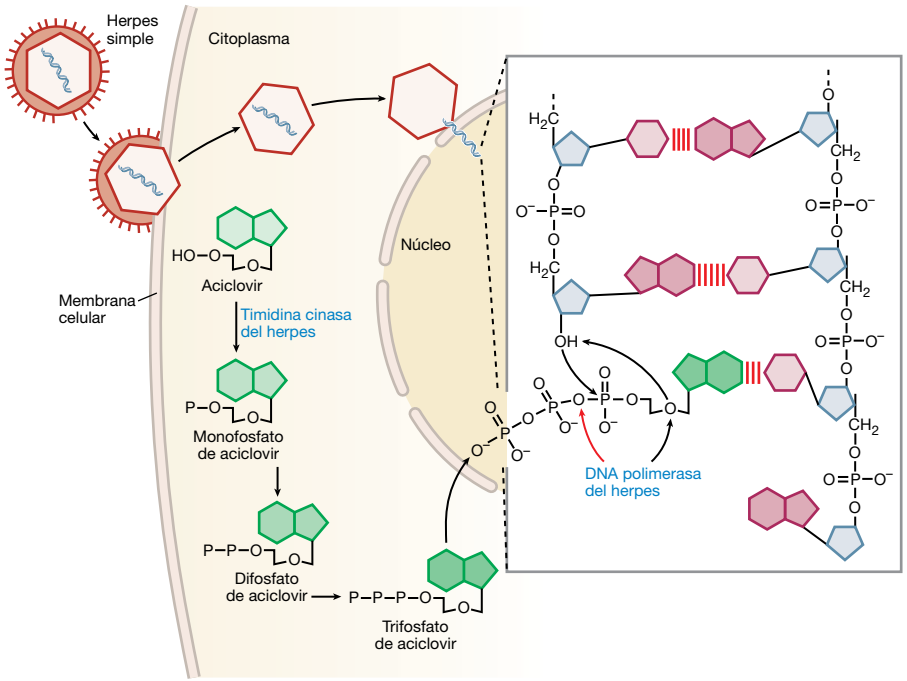


Figura 58-2 *Mecanismo de acción del aciclovir en células infectadas por el virus de herpes simple*. Se muestra un virión de herpes simple uniéndose a una célula hospedadora susceptible, y que fusiona su cubierta con la membrana celular y libera cápsides desnudas que transportan el DNA viral al interior del núcleo, donde se inicia la síntesis del DNA viral. Las moléculas de aciclovir que penetran en la célula son transformadas en monofosfato de aciclovir por la timidina cinasa inducida por el virus. Las enzimas de la célula hospedadora agregan dos fosfatos más para formar el trifosfato de aciclovir, que es transportado al interior del núcleo. Una vez que la DNA polimerasa del herpes escinde el pirofosfato del trifosfato de aciclovir (*indicada por la flecha roja en el cuadrito*), la DNA polimerasa viral inserta el monofosfato de aciclovir y no el 2′-desoxiguanosina monofosfato en el DNA viral (*indicado por flechas negras en el cuadro*). Es imposible que la cadena se elongue todavía más porque el monofosfato de aciclovir no posee el grupo 3′hidroxilo necesario para la inserción de un nucleótido adicional y la exonucleasa que está asociada con la DNA polimerasa viral no puede eliminar la fracción del aciclovir. A diferencia de ello, el ganciclovir y el penciclovir poseen un grupo 3′hidroxilo; en consecuencia, es posible la síntesis ulterior de DNA viral en presencia de los dos fármacos. El foscarnet actúa en el sitio de fijación del pirofosfato de la DNA polimerasa viral e impide la separación del pirofosfato de los trifosfatos de nucleósido y con ello entorpece cualquier extensión de la plantilla del cebador. Las líneas rojas [III] indican unión de hidrógeno de los pares de bases. (Con autorización de Balfour H.H. Antiviral drugs. *N Engl J Med,* 1999;340:1255-1268.)

en la orina; gran parte es eliminada en la forma de aciclovir. El aciclovir se distribuye ampliamente en líquidos corporales, incluidos el vesicular, el humor acuoso y el cefalorraquídeo (LCR). En comparación con las concentraciones plasmáticas, las salivales son pequeñas y varían mucho las presentes en las secreciones vaginales. El aciclovir se concentra en la leche materna, el líquido amniótico y la placenta. Los niveles en el plasma del recién nacido son similares a los de su madre. La absorción percutánea del aciclovir después de su aplicación local es pequeña. La semivida de eliminación del aciclovir se acerca a 2.5 h (límites: 1.5 a 6 h) en adultos con función renal normal. La semivida de eliminación del aciclovir es aproximadamente de 4 h en recién nacidos y aumenta a 20 h en pacientes anúricos. La excreción renal constituye la vía principal de eliminación.

EFECTOS SECUNDARIOS. En términos generales, el aciclovir es bien tolerado. La presentación tópica con una base de polietilenglicol puede ocasionar irritación de mucosas y ardor transitorio cuando se aplica en lesiones de genitales. La ingestión del aciclovir ha sido vinculada en pocas ocasiones con náuseas, diarrea, erupciones o cefalea y en raras veces con insuficiencia renal o neurotoxicidad. El valaciclovir a veces se ha vinculado también con cefaleas, náuseas, diarrea, nefrotoxicidad y síntomas del SNC (confusión, alucinaciones). Entre los efectos secundarios menos frecuentes están síndromes trombocitopénicos graves y a veces mortales en personas inmunodeficientes. El aciclovir ha sido relacionado con neutropenia en recién nacidos. Las principales toxicidades que limitan la dosificación del aciclovir intravenoso son insuficiencia renal y efectos secundarios en el SNC. La nefrotoxicidad por lo común muestra resolución al interrumpir el uso del fármaco y con expansión volumétrica. La hemodiálisis puede ser útil en casos graves.

Con combinaciones de zidovudina (capítulo 59) y aciclovir surge a veces somnolencia y letargo profundo. La ciclosporina usada simultáneamente, y tal vez otros agentes nefrotóxicos, agravan el riesgo de nefrotoxicidad. La probenecida disminuye la eliminación del aciclovir por riñones y prolonga la $t_{1/2}$ de la misma. El aciclovir puede disminuir la eliminación de medicamentos que utilizan la excreción renal activa, como el metrotrexato.

CIDOFOVIR. El cidofovir es un análogo del nucleótido de citidina con actividad inhibidora contra virus como herpes, papiloma, polioma, pox y adenovirus humanos.

El cidofovir es un fosfonato que es fosforilado por enzimas celulares, pero no por las del virus; inhibe las cepas de HSV o de VZV con deficiencia de timidina cinasa (TK) resistente a aciclovir, o con alteración de la misma enzima; cepas de CMV resistentes al ganciclovir con mutaciones en UL97 (pero no aquellas con mutaciones de DNA polimerasa) y algunas cepas de CMV resistentes a forscarnet. El cidofovir inhibe por una acción sinérgica la replicación del CMV, en combinación con ganciclovir o foscarnet.

USOS TERAPÉUTICOS. El cidofovir intravenoso ha sido aprobado para tratar la retinitis por CMV en pacientes infectados por VIH. El cidofovir, también por la vía intravenosa, se ha utilizado para combatir la infección mucocutánea por HSV resistente a aciclovir, la enfermedad por adenovirus en personas que han recibido un trasplante y el molusco contagioso extenso en individuos infectados por VIH. Las dosis menores sin probenecida pueden ser beneficiosas en la nefropatía por virus de BK en personas que han recibido trasplante de riñones. El gel de cidofovir tópico elimina la dispersión del virus y las lesiones en algunos sujetos infectados con VIH con infecciones mucocutáneas por HSV resistentes a aciclovir y también se ha usado para combatir verrugas anogenitales y molusco contagioso en pacientes inmunodeficientes, así como neoplasias intraepiteliales cervicouterinas en mujeres. El cidofovir intralesional induce remisiones en adultos y niños con papilomatosis de vías respiratorias. Consúltese la duodécima edición del texto original en busca de detalles de regímenes posológicos e indicaciones específicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El cidofovir inhibe la síntesis de DNA viral al detener y terminar finalmente la elongación catenaria. El cidofovir es metabolizado hasta su forma activa de difosfato por acción de enzimas celulares. Las concentraciones de metabolitos fosforilados son similares en células infectadas y en no infectadas. El difosfato actúa tanto como inhibidor competitivo en lo que toca al dCTP, y como un sustrato alternativo para la DNA polimerasa viral.

La resistencia al cidofovir en infecciones por CMV se debe a mutaciones en la DNA polimerasa viral. Aproximadamente en 30% de los pacientes con retinitis, a los 90 días de tratamiento surge una baja resistencia al cidofovir. Los CMV aislados fuertemente resistentes a ganciclovir, que poseen mutaciones en la DNA polimerasa y en la UL97 cinasa, son resistentes al cidofovir y el tratamiento previo con ganciclovir puede seleccionar para resistencia a cidofovir. Algunos aislados de CMV resistentes a fosternet presentan resistencia cruzada al cidofovir y se han detectado variantes con resistencia a tres fármacos, vinculadas con mutaciones de la DNA polimerasa.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad del cidofovir después de su administración oral es pequeñísima. Es escasa su penetración en el LCR; la aplicación del gel del fármaco puede ocasionar bajas concentraciones plasmáticas (< 0.5 μg/ml) en individuos con grandes lesiones mucocutáneas. Las concentraciones plasmáticas después de aplicación intravenosa disminuyen con un perfil difásico y una semivida terminal que es de 2.6 h, en promedio. La forma activa, el difosfato de cidofovir, posee una semivida intracelular duradera e inhibe en forma competitiva las DNA polimerasas del CMV y del HSV en concentraciones que van de 1/8 a 6 centésimas de las necesarias para inhibir las DNA polimerasas humanas. Un metabolito fosfocolínico también tiene semivida intracelular larga (cercana a 87 h) y puede actuar como un depósito intracelular del medicamento. La semivida intracelular duradera del difosfato de cidofovir permite disminuir la frecuencia de las dosis por administrar. El cidofovir es eliminado por los riñones por medio de filtración glomerular y secreción tubular. Más de 90% de la dosis se recupera intacta por la orina. La probenecida bloquea el transporte tubular del cidofovir y disminuye la eliminación renal y la nefrotoxicidad acompañante. La eliminación se vincula linealmente con la depuración de creatinina; la $t_{1/2}$ se prolonga a 32.5 h en individuos sometidos por largo tiempo a diálisis peritoneal de tipo ambulatorio (CAPD; *chronic ambulatory peritoneal dialysis*). Por medio de la hemodiálisis se elimina > 50% de la dosis administrada.

EFECTOS SECUNDARIOS. La nefrotoxicidad constituye el efecto adverso principal que limita las dosis del cidofovir intravenoso. La administración concomitante de probenecida ingerida y la prehidratación con solución salina reducen el riesgo de efectos tóxicos en riñón; sin embargo, la probenecida altera la eliminación de muchos agentes por dicho órgano, aunque no del cidofovir. Por ejemplo, la probenecida altera la farmacocinética de zidovudina al grado de que hay que disminuir las dosis de esta última cuando se administra junto con probenecida, y también las dosis de otros medicamentos cuya secreción por riñones inhibe la probenecida (como antibióticos β-lactámicos, antiinflamatorios no esteroides [NSAID; *non steroidal antiinflamatory drugs*], aciclovir, lorazepam, furosemida, metotrexato, teofilina y rifampicina). Con dosis de sostén de 5 mg/kg cada dos semanas, hasta la mitad de los enfermos termina por mostrar proteinuria; 10 a 15% presenta incremento de la concentración de creatinina sérica y 15 a 20% desarrolla neutropenia. Es frecuente que surja uveítis anterior, que mejora con corticoesteroides tópicos y cicloplegia, y pocas veces hay disminución de la tensión intraocular con el cidofovir intravenoso. La tolerancia puede mejorar si

se administra el fármaco con alimentos y se hace un tratamiento previo a base de antieméticos, antihistamínicos acetaminofén o estos dos últimos productos juntos. Está contraindicada la administración simultánea de agentes nefrotóxicos; se recomienda que transcurran como mínimo siete días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir, después de que hubo una exposición previa a aminoglucósidos, pentamidina intravenosa, anfotericina B, foscarnet, NSAID o medios de contraste radiológicos. El cidofovir y el ganciclovir orales, en combinación en dosis completas casi no son tolerados.

La aplicación local de cidofovir se acompaña con reacciones en el sitio en que se hizo, vinculadas con las dosis (ardor, dolor y prurito), esto en 33% de los enfermos y, a veces, hay aparición de úlceras. Se considera que el cidofovir es un posible carcinógeno en seres humanos. Puede ocasionar infertilidad y se le clasifica en la categoría C en caso de embarazo.

FAMCICLOVIR Y PENCICLOVIR. El éster diacetílico del 6-desoxi penciclovir es el profármaco del famciclovir y no posee actividad antiviral intrínseca. El penciclovir es un análogo del nucleósido de la aciclilguanina; muestra semejanza con el aciclovir en su espectro de actividad y potencia contra HSV y VZV. También tiene capacidad de inhibir al HBV.

USOS TERAPÉUTICOS. Está aprobado el uso de famciclovir oral, penciclovir tópico y penciclovir intravenoso para tratar infecciones por HSV y VZV. Consúltese la 12a. edición del texto original en busca de detalles de regímenes posológicos e indicaciones específicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El penciclovir es un inhibidor de la síntesis de DNA viral. El fármaco, en células infectadas por HSV o VZV, es fosforilado inicialmente por la TK viral. El trifosfato de penciclovir es un inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral (figura 58-2). Aunque el trifosfato de penciclovir tiene una potencia aproximada de una centésima de la del trifosfato de aciclovir para inhibir la DNA polimerasa viral, está presente en las células infectadas en concentraciones mucho mayores y por lapsos más duraderos. La semivida intracelular duradera del trifosfato de penciclovir es de 7 a 20 h, se vincula con efectos antivirales prolongados. Por tener un grupo 3′-hidroxilo, el penciclovir no es un terminador catenario obligado, pero inhibe la elongación del DNA. Es poca la resistencia que surge durante su empleo en seres humanos. Muestran resistencia cruzada al penciclovir, los virus herpéticos con deficiencia en la TK y resistentes al aciclovir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El penciclovir, después de su administración oral, tiene escasa biodisponibilidad (< 5%). A diferencia de ello, el vanciclovir se absorbe bien después de su ingestión (biodisponibilidad cercana a 75%) y es transformado rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación del anillo purínico durante y después de la absorción. Los alimentos lentifican la absorción pero no reducen la disponibilidad global. La semivida de eliminación plasmática del penciclovir es de unas 2 h, en promedio, y > 90% es excretado sin cambios por la orina. Después de la ingestión del fanciclovir, la eliminación extrarrenal comprende 10%, aproximadamente, de cada dosis principalmente por excreción fecal, pero son eliminados principalmente por la orina el penciclovir (60% de la dosis) y su precursor 6-desoxi (< 10% de la dosis). La semivida plasmática es de 9.9 h en promedio, en caso de insuficiencia renal (Cl_{CR} < 30 ml/min); por hemodiálisis se elimina eficazmente el penciclovir.

EFECTOS SECUNDARIOS. El fanciclovir oral se ha vinculado con la aparición de cefalea, diarrea y náuseas. También se ha señalado la aparición de urticaria, erupciones y alucinaciones o estados confusionales (predominantemente en ancianos). En contadas ocasiones el penciclovir tópico (cerca de 1%) se ha acompañado de reacciones locales. La tolerancia a corto plazo del fanciclovir es similar a la del aciclovir. El penciclovir es mutágeno en grandes concentraciones. Su administración a largo plazo (un año) no altera la espermatogénesis en varones. No se ha definido la inocuidad en el embarazo.

FOMIVIRSEN. El fomivirsen es un oligonucleótido fosforotioato de 21 bases que se ha utilizado contra la hebra no codificante.

El fármaco es complementario de la secuencia de mRNA de la región transcriptiva temprana-inmediata mayor del CMV, e inhibe la réplica del CMV por mecanismos con especificidad de secuencia (e inespecífica), que incluye la inhibición de la fijación del virus a la célula. El fomivirsen es activo contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir, al foscarnet y al cidofovir. El fomivirsen se administra por inyección intravítrea en el tratamiento de la retinitis por CMV en caso de personas que no toleran o no mejoran con otros tratamientos. Después de la inyección es eliminado lentamente del vítreo (semivida cercana a 55 h), por medio de distribución en la retina y probable digestión por exonucleasas. En individuos infectados por VIH con retinitis rebelde por CMV que amenaza la visión, las inyecciones de fomivirsen (330 μg semanalmente durante tres semanas para seguir con aplicación cada dos semanas, o en los días 1 y 15, continuando con aplicaciones mensuales), retrasa el tiempo de evolución de la retinitis. Entre los efectos secundarios en ojos están iritis hasta en 25% de los pacientes, situación que puede ser tratada con corticoesteroides tópicos; vitritis; cataratas e incrementos de la tensión intraocular en 15 a 20% de los pacientes. El uso temprano del cidofovir puede incrementar el riesgo de reacciones inflamatorias. No se distribuye el fármaco en Estados Unidos.

FOSCARNET. El foscarnet (fosfonoformiato trisódico) es un análogo de pirofosfato inorgánico que inhibe todos los virus herpéticos y el VIH.

USOS TERAPÉUTICOS. El foscarnet intravenoso es eficaz para tratar la retinitis por CMV, que incluye infecciones resistentes a ganciclovir, otros tipos de infección por CMV e infecciones por HSV y VZV resistentes a aciclovir. El foscarnet es muy poco soluble en soluciones acuosas y necesita volúmenes grandes para su administración. Consúltese la 12a. edición del texto original en busca de detalles de regímenes posológicos e indicaciones específicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El foscarnet inhibe la síntesis de ácidos nucleicos del virus al interactuar directamente con la DNA polimerasa del herpesvirus o la transcriptasa inversa del VIH (figuras 58-1A y 58-2). Los efectos inhibidores del foscarnet son unas 100 veces mayores contra las DNA polimerasas del herpesvirus, que contra la DNA polimerasa α celular. Los herpesvirus resistentes al foscarnet presentan mutaciones puntuales en la DNA polimerasa viral.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad del foscarnet después de su administración oral es pequeña. Los niveles en el vítreo se aproximan a los del plasma; los niveles en el LCR son de 66%, en promedio, de los correspondientes al plasma en equilibrio dinámico. Más de 80% del foscarnet es excretado en forma original en la orina. Los ajustes de dosis están indicados cuando hay disminuciones pequeñas de la función renal. La eliminación desde el plasma tiene desde el comienzo semividas bimodales que abarcan 4 a 8 h y una semivida prolongada de eliminación terminal que va de tres a cuatro días. El secuestro en huesos, con liberación gradual, es responsable del destino del 10 a 20% de una dosis particular. El foscarnet es eliminado eficazmente por hemodiálisis (cerca de la mitad de una dosis).

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos tóxicos principales que limitan las dosis de los fármacos son la nefrotoxicidad y la hipocalcemia sintomática. En casi la mitad de los pacientes hay incrementos de los niveles de creatinina sérica, que, en términos generales, son reversibles una vez que termina el uso de los fármacos. Factores de riesgo son dosis altas del foscarnet, goteo intravenoso rápido, deshidratación, insuficiencia renal previa y el uso simultáneo de fármacos nefrotóxicos. El pretratamiento inicial con solución salina puede reducir el riesgo de nefrotoxicidad. El foscarnet está fuertemente ionizado en el pH fisiológico y son muy frecuentes las anormalidades metabólicas. Éstas incluyen incrementos o decrementos en Ca^{2+} y fosfato, hipomagnesemia e hipocaliemia. La administración simultánea de pentamicina intravenosa agrava el riesgo de hipocalcemia sintomática. Los efetos secundarios del SNC comprenden cefalea (25%), temblor, irritabilidad, convulsiones y alucinosis. Otros efectos adversos notificados son erupciones generalizadas, fiebre, náuseas o vómitos, anemia, leucopenia, anormalidades en las pruebas de función hepáticas, cambios electrocardiográficos, tromboflebitis por la venoclisis y úlceras dolorosas en genitales. El foscarnet tópico puede ocasionar irritación y úlceras locales y el oral puede causar perturbaciones del tubo digestivo. Los estudios preclínicos indicaron que las concentraciones altas del fármaco son mutágenas. No hay certeza en cuanto a la inocuidad en embarazadas o en niños.

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR. El ganciclovir es un análogo nucleósido de aciclilguanina cuya estructura es similar a la del aciclovir. El valganciclovir es el profármaco L-valil éster del ganciclovir. El valganciclovir tiene actividad inhibidora contra todos los herpesvirus y en particular contra el CMV.

USOS TERAPÉUTICOS. El ganciclovir es eficaz para tratar y obtener la supresión a largo plazo de la retinitis por el CMV en pacientes inmunodeficientes y para evitar la enfermedad por dicho virus en personas que han recibido trasplantes. El gel oftálmico de ganciclovir (ZIRGAN) es eficaz para tratar la queratitis por el HSV. Consúltese la duodécima edición del texto original en busca de detalles de regímenes posológicos e indicaciones específicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El ganciclovir inhibe la síntesis de DNA viral. Dentro de la célula es monofosforilado por la TK del virus durante la infección por el HSV y por la fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97 durante la infección por el CMV. El difosfato y el trifosfato de ganciclovir se forman por intervención de enzimas celulares. En células infectadas por el CMV, en comparación con las no infectadas, hay como mínimo una concentración de trifosfato de ganciclovir 10 veces mayor. El trifosfato es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina en el DNA, e inhibe preferentemente las DNA polimerasas virales y no las de las células del hospedador. La incorporación en el DNA viral finalmente logra que cese la elongación de la cadena de DNA (figuras 58-1*A* y 58-2).

El CMV se puede tornar resistente al ganciclovir por uno de dos mecanismos: disminución de la fosforilación intracelular del ganciclovir por mutaciones en la fosfotransferasa viral, o por mutaciones en la DNA polimerasa del virus. Las variantes fuertemente resistentes que poseen ambas mutaciones muestran resistencia cruzada al cidofovir y en grado variable al foscarnet. El ganciclovir es mucho menos activo contra cepas de HSV con deficiencia de TK y resistencia al aciclovir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La biodisponibilidad del ganciclovir después de su consumo con alimentos es de 6 a 9%. El valganciclovir por vía oral se absorbe muy bien y es rápidamente hidrolizado

a ganciclovir; la biodisponibilidad del ganciclovir es de 61% en promedio, después de administrar valganciclovir. Los alimentos incrementan en cerca de 25% la biodisponibilidad del valganciclovir. Después de la administración intravenosa de ganciclovir los niveles en el líquido del vítreo son similares o mayores a los del plasma y disminuyen con una $t_{1/2}$ de 23 a 26 h. Los implantes intraoculares de ganciclovir para liberación sostenida permiten alcanzar niveles de 4.1 µg/ml, aproximadamente, en el vítreo. La semivida de eliminación del plasma es de 2 a 4 h. Las concentraciones intracelulares del trifosfato de ganciclovir son 10 veces mayores que las del trifosfato de aciclovir y disminuyen con lentitud mucho menor, con una semivida de eliminación intracelular > 24 h. Por excreción renal se elimina más de 90% del ganciclovir intacto. La semivida plasmática aumenta en sujetos con insuficiencia renal grave.

EFECTOS SECUNDARIOS. La mielosupresión es la principal toxicidad del ganciclovir que restringe sus dosis. En 15 a 40% de los pacientes hay neutropenia y aparece más a menudo durante la segunda semana del tratamiento y por lo regular es reversible al término de una semana de interrumpir su consumo. Se ha sabido de casos de neutropenia mortal persistente. Puede ser útil para tratar la neutropenia inducida por ganciclovir el factor estimulante de colonias de granulocitos obtenido por bioingeniería (G-CSF; *granulocyte colony-stimulating factor*, filgrastim, lenograstim) (capítulo 37). En 5 a 20% de los enfermos aparece trombocitopenia. La zidovudina y probablemente otros fármacos citotóxicos intensifican el riesgo de mielosupresión y también tienen la misma acción los fármacos nefrotóxicos que impiden la excreción del ganciclovir. La probenecida y posiblemente el aciclovir disminuyen la eliminación del ganciclovir por los riñones. El ganciclovir oral incrementa unas dos veces la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de la didanosina y 20% las de zidovudina. Los efectos secundarios en el SNC (5 a 15%) varían de intensidad desde la cefalea a cambios conductuales y hasta convulsiones y coma. En promedio, 33% de los pacientes debe interrumpir prematuramente la administración intravenosa del ganciclovir, por efectos tóxicos en médula ósea o en el SNC. También se han descrito casos de flebitis por la venoclisis, hiperazoemia, anemia, erupciones, fiebre, anormalidades de las pruebas de función hepática, náuseas o vómito y eosinofilia. Durante el embarazo se clasifica el ganciclovir en la categoría C.

DOCOSANOL

El docosanol es un alcohol saturado de cadena larga que ha recibido aprobación para ser parte de una crema al 10% que se obtiene sin receta para el tratamiento de herpes bucolabial recurrente. El docosanol inhibe la réplica *in vitro* de muchos de los virus con cubierta de lípido, entre ellos el HSV. No inactiva directamente al HSV, pero al parecer bloquea la fusión entre la membrana celular y la cubierta viral e inhibe la penetración del virus en la célula. La aplicación que comienza en término de 12 h de los síntomas prodrómicos o del comienzo de la lesión, acorta, en promedio, un día el lapso hasta la cicatrización y es tolerada en forma adecuada. No se obtiene beneficio alguno si se comienza el tratamiento en las fases papulosa o ulterior.

IDOXURIDINA

La idoxuridina es un análogo timidínico yodado que inhibe la réplica *in vitro* de diversos virus de DNA, incluidos herpesvirus y poxvirus. La idoxuridina no tiene selectividad, pues concentraciones pequeñas inhiben la proliferación de células no infectadas. El trifosfato inhibe la síntesis de DNA del virus y es incorporado en DNA tanto del virus como de las células. En Estados Unidos la idoxuridina ha sido aprobada sólo para aplicación tópica (oftálmica) contra la queratitis por el HSV. Fuera de Estados Unidos se cuenta con idoxuridina combinada con dimetilsulfóxido para el tratamiento tópico del herpes labial o genital y el zóster. Entre las reacciones secundarias están dolor, prurito, inflamación y edema de los ojos y párpados. Son raras las reacciones alérgicas.

TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido pirimidínico fluorado que posee actividad inhibitoria *in vitro* contra los tipos 1 y 2 del HSV, contra el CMV, variolovacuna (vaccinia) y, en menor magnitud, contra algunos adenovirus. El fármaco inhibe la replicación del herpesvirus incluyendo las cepas resistentes a aciclovir y también inhibe la síntesis de DNA celular en concentraciones relativamente bajas. El monofosfato de trifluridina inhibe irreversiblemente la timidilato sintasa y el trifosfato del mismo fármaco es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de timidina al DNA; la trifluridina es incorporada en el DNA viral y celular. Se han descrito cepas de HSV resistentes a trifluridina.

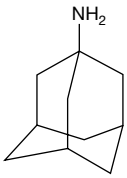
En la actualidad la trifluridina se utiliza para tratar la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente producidas por los tipos 1 y 2 del HSV. El preparado tópico de trifluridina es más activo que la idoxuridina y similar a la vidarabina en infecciones oculares por HSV. Entre las reacciones secundarias están molestias en la instilación y edema parpebral. Pocas veces hay reacciones de hipersensibilidad e irritación. También al parecer la trifluridina tópica es eficaz en algunas personas con infecciones cutáneas por HSV resistente a aciclovir.

FÁRMACOS CONTRA LA INFLUENZA

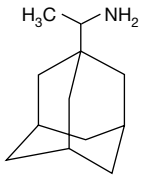
En fecha reciente ha surgido preocupación ante la posibilidad de nuevas pandemias de influenza, que provengan de brotes pequeños pero graves de influencia aviaria H5N1 y en 2009 la nueva influenza A H1N1, que al parecer proviene de cerdos. En la actualidad se han aprobado cuatro fármacos para tratar y evitar la infección por el virus de la influenza: los antivirales adamantadínicos, amantadina y rimantadina;

el oseltamivir y el zanamivir; el peramivir, un inhibidor de neuraminidasa en fase de investigación, y se pueden utilizar por vía endovenosa, por medio de una autorización de uso en caso de emergencia (Estados Unidos). Algunos de los problemas principales en la farmacoterapia y la farmacoprofilaxis de la influenza son la aparición de resistencia a los fármacos mencionados y la propagación de virus resistentes, que posiblemente sean el elemento impulsor de recomendaciones futuras para emplear dichos medicamentos en poblaciones globales.

AMANTADINA Y RIMANTADINA. La amantadina y su derivado rimantadina son aminas tricíclicas con configuración peculiar y única.



AMANTADINA



RIMANTADINA

USOS TERAPÉUTICOS. Los dos fármacos mencionados son útiles para evitar y tratar infecciones causadas por el virus de influenza A, pero la vacunación contra la enfermedad constituye una forma más rentable de disminuir el número de casos. La amantadina y la rimantadina son activas solamente contra virus de influenza A (no contra los de influenza B); la rimantadina es cuatro a 10 veces más activa que la amantadina. Prácticamente todas las cepas H3N2 de influenza que circulan a nivel mundial son resistentes a los dos fármacos.

La profilaxis estacional con amantadina o rimantadina (un total de 200 mg/día en una o dos fracciones en adultos jóvenes) brinda una protección de 70 a 90% contra la enfermedad por influenza A. Estos fármacos son eficaces para evitar la influenza nosocomial y frenar los brotes hospitalarios durante influenza pandémica. Las dosis de 100 mg/día son toleradas mejor y al parecer, aún protegen de la influenza. La profilaxis estacional es una alternativa en individuos de alto riesgo si no se puede administrar la vacuna contra la influenza o tal vez sea ineficaz (por ejemplo, en pacientes inmunodeficientes). La profilaxis debe comenzar tan pronto se identifica la influenza en una comunidad o región y se continuará durante todo el periodo de riesgo (por lo común cuatro a ocho semanas), porque cualesquiera de los efectos protectores desaparece varios días después que se interrumpe el tratamiento. Como otra posibilidad, se puede comenzar el uso de los fármacos junto con inmunización y continuar durante dos semanas hasta que surgen respuestas inmunitarias protectoras.

Las amantadinas son eficaces contra el virus H1N1 de influenza A si su administración se inicia dentro de los dos días después de haber comenzado los síntomas. En la enfermedad sin complicaciones (de adultos), la administración temprana de amantadina o rimantadina (200 mg/día durante cinco días), acorta uno o dos días la duración de la fiebre y las molestias generalizadas, acelera la recuperación funcional y a veces reduce la duración de la propagación del virus. El régimen usual en niños (≥ 1 año de edad) es de 5 mg/kg/día, hasta 150 mg administrados una o dos veces al día. Al quinto día del tratamiento se han recuperado variantes resistentes en cerca de 30% de los niños o de adultos ambulatorios.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La amantadina y la rimantadina inhiben una fase temprana de la replicación viral, probablemente la pérdida de la cubierta viral; en algunas cepas también actúan en la fase tardía del ensamblado viral probablemente por la alteración del procesamiento de la hemaglutinina. El sitio primario de acción es la proteína M2 del virus de influenza A que es la proteína integral de la membrana que actúa como conducto iónico. Al interferir con dicha función de la proteína M2, los dos fármacos inhiben la disociación del complejo con riboproteína, mediada por ácido, en los comienzos de la replicación, y potencian los cambios de conformación de la hemaglutinina, inducidos por el pH ácido durante su transporte intracelular en etapas ulteriores de la replicación. La resistencia a los dos fármacos es consecuencia de una mutación en la secuencia del RNA que codifica el dominio transmembrana de la proteína M2; de modo típico aparecen partículas víricas resistentes en el paciente tratado en término de dos a tres días de haber comenzado el tratamiento.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El cuadro 58-3 resume las propiedades farmacocinéticas importantes de estos fármacos antivirales. Las dos adamantadinas difieren en algunos aspectos. La amantadina se excreta en gran medida en forma no metabolizada en la orina (semivida de eliminación de 12 a 18 h en adultos jóvenes, que aumenta unas dos veces en el anciano y todavía más en personas con disfunción renal). A diferencia de ello, la eliminación de la rimantadina depende de la función hepática, el fármaco pasa por las reacciones de fase 1 y fase 2 antes de que los riñones excreten sus metabolitos (semivida de eliminación, 24 a 36 h; 60 a 90% es excretado en orina en forma de sus metabolitos). Los ancianos necesitan sólo la mitad de la dosis de amantadina ajustada a peso, que la que necesitan los adultos jóvenes. La amantadina es excretada por la leche materna. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son, en promedio, 50% mayores que las que prevalecen en plasma.

Cuadro 58-3

Características farmacológicas de antivirales contra la influenza.

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Variedades (tipos de influenza)	A	A	A, B	A, B
Vía/presentaciones	Oral (comprimido/cápsula/jarabe)	Oral (comprimido/jarabe)	Inhalación (polvo); intravenosa[a]	Oral (cápsula/jarabe); intravenosa[a]
Biodisponibilidad después de su administración oral	> 90%	> 90%	< 5%[b]	80%[c]
Efecto de los alimentos en AUC	Insignificante	Insignificante	No aplicable	Insignificante
$T_{1/2}$ de eliminación, h	12 a 18	24 a 36	2.5 a 5	6 a 10[c]
Fijación a proteína, %	67%	40%	< 10%	3%[c]
Metabolismo, %	< 10%	~ 75%	Insignificante	Insignificante
Excreción por riñones, % (fármaco original)	> 90%	~ 25%	100%	95%[c]
Ajuste de dosis	$Cl_{cr} \leq 50$ Edad ≥ 65 años	$Cl_{cr} \leq 10$ Edad ≥ 65 años	Ninguno[d]	$Cl_{cr} \leq 30$

Cl_{cr}, depuración de creatinina.
El permavir, quinto agente que está en fase de investigación en Estados Unidos; su uso ha sido aprobado en Japón en dosis intravenosas de 600 mg una vez al día en adultos. Se elimina primordialmente por los riñones y en caso de insuficiencia renal se necesita ajuste de dosis.
[a] En fase de investigación.
[b] Después de inhalación, absorción sistémica de 4 a 17%.
[c] Para el carboxilato de oseltamivir con actividad antiviral.
[d] Se cuenta sólo con la presentación para inhalación.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios más comunes que surgen con la amantadina y la rimantadina son manifestaciones de poca intensidad en el SNC y el tubo digestivo, vinculadas con las dosis: nerviosidad, atolondramiento, dificultad para la concentración psíquica, insomnio, pérdida del apetito y náusea. Los efectos secundarios en el SNC (5 a 33%) se observan en personas tratadas con dosis de amantadina de 200 mg/día, pero son mucho menos frecuentes con la rimantadina. Los efectos neurotóxicos de la amantadina al parecer aumentan si el paciente ingiere simultáneamente antihistamínicos y fármacos psicotrópicos o anticolinérgicos, particularmente en el anciano. La rimantadina, en dosis similares de 100 mg/día, es tolerada significativamente mejor en residentes de asilos de ancianos, que la amantadina. Las altas concentraciones plasmáticas de amantadina (1.0 a 5.0 μg/ml) han sido vinculadas con graves reacciones neurotóxicas que incluyen delirio, alucinosis, convulsiones y coma y arritmias cardiacas. A veces con la amantadina y tal vez con la rimantadina surgen exacerbaciones de cuadros convulsivos preexistentes y síntomas psiquiátricos. Los dos fármacos han sido clasificados dentro de la categoría C durante el embarazo.

OSELTAMIVIR

El carboxilato de oseltamivir es un análogo transicional del ácido siálico, que es un inhibidor selectivo potente de las neuraminidasas de los virus de influenza A y B. El fosfato de oseltamivir es un profármaco éster etílico que no posee actividad antiviral. El carboxilato de oseltamivir posee un espectro antiviral y la potencia similares a las del zanamivir; inhibe los virus de influenza A resistentes a amantadina y rimantadina y a algunas variantes resistentes a zanamivir.

USOS TERAPÉUTICOS. El oseltamivir oral es eficaz en el tratamiento y prevención de las infecciones por virus de influenza A y B. El tratamiento de adultos que han sido sanos (75 mg dos veces al día durante cinco días) o niños de uno a 12 años de vida (dosis ajustadas a peso) con influenza aguda, acorta la duración de la enfermedad uno o dos días, acelera la recuperación funcional y reduce en 40 a 50% el riesgo de complicaciones que requieren antibioticoterapia. El tratamiento se acompaña de disminución a la mitad, aproximadamente, del riesgo de hospitalización ulterior en adultos. El oseltamivir, cuando se utiliza en la profilaxis durante la típica estación de influenza (75 mg una vez al día), es eficaz (70 a 90%) para disminuir la posibilidad de la influenza declarada, tanto en adultos trabajadores

no vacunados como en residentes vacunados de asilos de ancianos; el uso por corto tiempo protege de la influenza a los contactos intrahogareños.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La neuraminidasa del virus de influenza corta los residuos de ácido siálico terminales y destruye los receptores reconocidos por la hemaglutinina viral, que están presentes en la superficie celular, en los viriones hijos y en secreciones de vías respiratorias. Esta acción enzimática es esencial para la liberación de virus de las células infectadas. La interacción del carboxilato de oseltamivir con la neuroaminidasa cambia la conformación dentro del sitio activo de la enzima e inhibe su actividad. La inhibición de la actividad de la neuroaminidasa produce la agregación viral en la superficie celular y reduce la propagación del virus dentro de las vías respiratorias. Las variantes de influenza seleccionadas *in vitro* por su resistencia al carboxilato de oseltamivir contienen mutaciones de hemaglutinina, de neuraminidasa o de ambas sustancias. El virus de influenza A estacional (H1N1) se ha vuelto prácticamente 100% resistente al oseltamivir a nivel mundial. Como dato importante, siguen siendo susceptibles a dicho fármaco los nuevos virus de H1N1 (nH1N1 o influenza porcina).

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El cuadro 58-3 resume importantes propiedades farmacocinéticas del carboxilato de oseltamivir. El fosfato ingerible del mismo fármaco se absorbe rápidamente y es hidrolizado por esterasas del tubo digestivo y del hígado hasta la forma de carboxilato activo. Los alimentos no disminuyen la biodisponibilidad, pero reducen el riesgo de intolerancia por el tubo digestivo. Los niveles en el líquido de lavado bronquioalveolar en animales y las concentraciones en líquido del oído medio y senos paranasales en seres humanos son comparables a los niveles plasmáticos. La probenecida duplica la semivida plasmática del carboxilato, lo cual denota secreción tubular por parte de la vía aniónica. Los niños < 2 años de vida presentan cambios propios de la edad en la eliminación del carboxilato de oseltamivir y la exposición total al fármaco.

EFECTOS SECUNDARIOS. El oseltamivir oral ocasiona náuseas, molestias abdominales y con menor frecuencia, vómito. Las molestias del tubo digestivo típicamente muestran resolución en término de uno a dos días, a pesar de que no se interrumpa la administración y se pueden evitar si se ingieren junto con alimentos. En un estudio de profilaxis en adultos ancianos se señaló una mayor frecuencia de cefalea. El fosfato o el carboxilato no interactúan con los CYP *in vitro*. El oseltamivir al parecer no disminuye la fecundidad, pero no hay certeza de su inocuidad en embarazadas (categoría C en caso de embarazo).

ZANAMIVIR. El zanamivir es un análogo del ácido siálico que de manera potente y específica inhibe las neuraminidasas de los virus de influenza A y B. El fármaco inhibe la replicación *in vitro* de los virus de influenza A y B, incluyendo cepas resistentes a amantadina y rimantadina, y algunas variantes resistentes a oseltamivir.

USOS TERAPÉUTICOS. El zanamivir inhalado es eficaz para evitar y tratar las infecciones por los virus de influenza A y B. El tratamiento temprano con zanamivir (10 mg [dos inhalaciones] dos veces al día durante cinco días) de la influenza febril en adultos ambulatorios y en niños ≥ 5 años de vida acorta de uno a tres días el lapso que media hasta la resolución de la enfermedad, y en adultos, reduce en 40% el riesgo de complicaciones de la zona baja de vías respiratorias que requiera antibioticoterapia. Una sola inhalación diaria de zanamivir protege decididamente contra la enfermedad de influenza de origen comunitario y si se administra durante 10 días protege de la transmisión en el entorno hogareño. En Estados Unidos se cuenta con el zanamivir intravenoso (semivida, 1.7 h) como un fármaco de investigación para casos de emergencia (EIND) y en la UE se puede utilizar por motivos humanitarios en casos de influenza mortal resistente.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El zanamivir inhibe la neuraminidasa viral y de este modo hace que los virus se agreguen en la superficie celular y haya una menor propagación del virus en las vías respiratorias. La selección *in vitro* de virus resistentes al zanamivir depende de mutaciones en la hemaglutinina y/o la neuroaminidasa virales. Las variantes de hemaglutinina muestran resistencia cruzada con otros inhibidores de neuroaminidasas. Las variantes de neuroaminidasa contienen mutaciones en el sitio de la actividad enzimática, lo cual disminuye la fijación del zanamivir, pero las enzimas alteradas presentan disminución de actividad o de estabilidad. Por lo común, las variantes resistentes a zanamivir muestran una capacidad infecciosa menor en animales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El cuadro 58-3 resume importantes propiedades farmacocinéticas del zanamivir. La biodisponibilidad de dicho fármaco por vía oral es < 5% y la forma comercial se puede administrar por inhalación por la boca del polvo seco en lactosa como portador. El dispositivo inhalador de marca comercial es activado por el aliento y para ello se necesita la colaboración del paciente. Después de inhalar el polvo seco, en promedio un 15% es depositado en la porción inferior de las vías respiratorias y 80% en la bucofaringe. La biodisponibilidad global es de 4 a 17%.

EFECTOS SECUNDARIOS. El zanamivir inhalado por la boca por lo común es tolerado satisfactoriamente por adultos ambulatorios y niños con influenza. En algunos pacientes infectados por la enfermedad sin neumopatía conocida se han señalado sibilancias y broncoespasmos y deterioro agudo de la función pulmonar que incluye muertes, que se observaron en personas con asma subyacente o neumopatía obstructiva crónica. El zanamivir, en términos generales,

no es recomendable para tratar pacientes con alguna neumopatía primaria, por el riesgo de problemas secundarios graves. Estudios preclínicos del zanamivir no aportaron pruebas de efectos mutágenos, teratógenos ni oncógenos (categoría C dentro del embarazo). Hasta la fecha tampoco se han reconocido interacciones medicamentosas clínicamente importantes. El zanamivir no disminuye la reacción inmunitaria a la vacuna inyectada contra la influenza.

FÁRMACOS CONTRA EL VIRUS DE HEPATITIS

Se cuenta con diversos fármacos para tratar las infecciones por HBV y HCV (hepatitis por virus B o por virus C). Varios de estos fármacos (como interferones, rivabirina y los análogos nucleótidos/nucleósidos lamivudina, telvibudina y tenofovir) también tienen otras aplicaciones (capítulo 59). Las estrategias terapéuticas en casos de hepatitis B y C son muy diferentes y se las describirá por separado.

FÁRMACOS UTILIZADOS PREFERENTEMENTE CONTRA LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C

La infección por el virus C de hepatitis (HCV) se acompaña de cifras importantes de morbilidad y mortalidad. La infección causada por este virus, si no es tratada, puede originar daño hepatocelular progresivo con fibrosis y finalmente cirrosis. El ataque crónico por HCV también constituye un grave factor de riesgo de carcinoma hepatocelular. El virus es muy prolífico y produce en un plazo de pocos días varios miles de millones de partículas nuevas en un sujeto infectado, pero este virus de RNA no se integra en el DNA cromosómico y no establece latencia por sí mismo. Por esas razones, en teoría, la infección es curable en todas las personas infectadas. La norma actual asistencial para el tratamiento es una combinación de peginterferón alfa y ribavirina, con los que se obtiene una cifra elevada de curación solamente en algunos genotipos escogidos de virus.

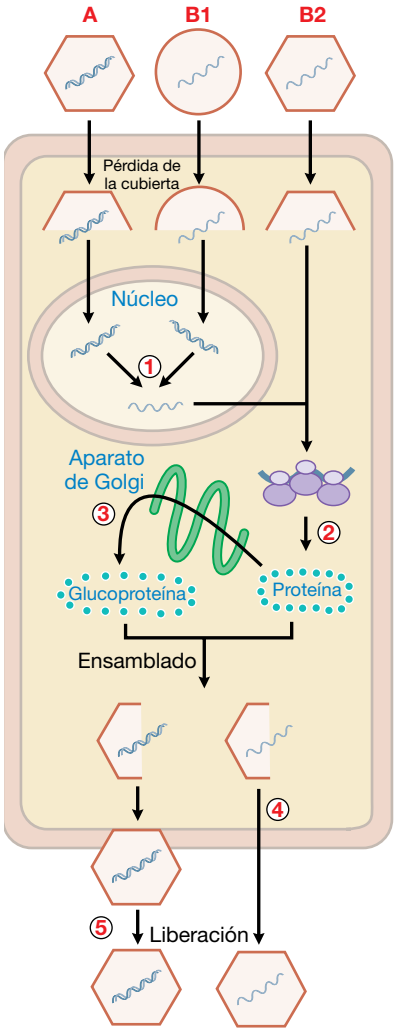
INTERFERONES. Los interferones (IFN; *interferons*) son citocinas potentes que poseen actividades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas (capítulo 35). Las tres clases principales de interferones humanos con notable actividad antiviral son: α, β y γ. Los IFN α obtenidos por bioingeniería, que se utilizan en seres humanos (cuadro 58-2) son proteínas no glucosiladas que tienen, en promedio, 19 500 Da; las formas pegiladas predominan en el mercado estadounidense.

IFN-α e IFN-β pueden ser producidos por casi todas las células en reacción a una infección por virus y otros estímulos que incluyen RNA bicatenario y algunas citocinas (como las interleucinas 1 y 2 y el factor de necrosis tumoral). La producción de IFN-γ se circunscribe a los linfocitos T y células citolíticas naturales que reaccionan a estímulos antigénicos, mitógenos y a citosinas específicas. IFN-α e IFN-β presentan acciones antivirales y antiproliferativas; estimulan la actividad citotóxica de los linfocitos, de las células citolíticas naturales y los macrófagos y aumentan el número de los antígenos de histocompatibilidad mayor clase 1 (MHC; *major histocompatibility*) y otros marcadores de superficies. El IFN-γ tiene menor actividad antiviral, pero efectos inmunorreguladores más potentes, en particular activación de macrófagos, expresión de antígenos de clase II del MHC y mediación de respuestas inflamatorias locales. Los IFN inhiben casi todos los virus de animales, aunque muchos DNA virus son relativamente insensibles a ellos. La actividad biológica de los IFN suele ser medida en términos de efectos antivirales en cultivos celulares y por lo común se expresa en unidades internacionales (IU; *international units*) en relación con normas de referencia.

MECANISMOS DE ACCIÓN. Los IFN, después de unirse a receptores celulares específicos, activan la vía de transducción de señales JAK-STAT y originan la translocación nuclear de un complejo proteínico celular que se une a genes que contienen un elemento de respuesta específico de IFN. Esto a su vez origina la síntesis de más de dos docenas de proteínas que contribuyen a la resistencia viral mediada en etapas diferentes de penetración del virus (figura 58-3).

Un virus particular puede ser inhibido en varias fases y el principal efecto inhibidor difiere de una a otra familia viral. Algunos virus pueden antagonizar los efectos del IFN al bloquear la producción o la actividad de algunas proteínas escogidas inducibles de IFN. Por ejemplo, la resistencia a IFN por parte del HCV es atribuible a la inhibición de la proteína cinasa inducida por IFN, entre otros mecanismos. Existen interacciones complejas entre los IFN y otros componentes del sistema inmunitario, de tal forma que los IFN pueden mejorar las infecciones virales al ejercer efectos antivirales directos, y modificar la respuesta inmunitaria a la infección o por ambos mecanismos. Por ejemplo, la expresión de antígenos del HMC inducida por IFN puede contribuir a las acciones antivirales de los IFN al intensificar los efectos líticos de los linfocitos T citotóxicos. Por lo contrario, los IFN pueden mediar algunos de los síntomas de orden general vinculados con las infecciones virales y contribuir al daño tisular mediado por mecanismos inmunológicos en algunas enfermedades virales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Después de la inyección intramuscular o subcutánea de IFN-α, la absorción corresponde a > 80%. Los niveles plasmáticos dependen de las dosis y alcanzan su máximo entre 1 y 8 h para volver a la cifra inicial 18 a 36 h después. Los niveles aumentados de la 2′-5′ oligoadenilato sintasa [2-5



Virus

A. DNA
B. RNA
1. ortomixovirus y retrovirus
2. picornavirus y casi todos los virus de RNA

Efectos del interferón

① Inhibición de la transcripción
activa la proteína Mx
Bloquea la síntesis de mRNA

② Inhibición de la traducción
Activa la metilasa y con ello disminuye la metilación del mRNA de la cápside

activa la 2′5′ oligoadenilato sintetasa ⟶ 2′5′A ⟶ inhibe el empalme de mRNA y activa RNAsa L ⟶ separa RNA viral

activa la proteína cinasa P1 ⟶ bloquea la función de eIF-2α ⟶ inhibe el comienzo de la traducción de mRNA

activa la fosfodiesterasa ⟶ bloquea la función de tRNA

③ Inhibición del procesamiento después de la traducción
inhibe la glucosiltransferasa y con ello reduce la glucosilación proteínica

④ Inhibición de la maduración del virus
inhibe la glucosiltransferasa y con ello reduce la maduración de glucoproteínas

⑤ Inhibición de la liberación del virus
Causa cambios de la membrana ⟶ Bloquea la eclosión

Figura 58-3 *La actividad antiviral mediada por el interferón se realiza por medio de múltiples mecanismos.* La unión de IFN a moléculas receptoras específicas en la superficie celular, envía señales a la célula para producir una serie de proteínas antivirales. Se muestran en el esquema las etapas de la replicación viral que inhiben las diversas proteínas antivirales inducidas por el IFN. La mayoría de ellas inhibe la traducción de proteínas virales (mecanismo 2), pero también son afectadas otras fases de la replicación viral (mecanismos 1, 3 y 4). Está en estudio la intervención de dichos mecanismos en otras acciones de los IFN. Abreviaturas: 2′5′A, 2′-5′-oligoadenilatos; eIF-2α, factor de inicio de la síntesis proteínica; IFN, interferón; mRNA, RNA mensajero; Mx, proteína celular inducida por IFN con actividad antiviral; RNasa L, endorribonucleasa celular latente; tRNA, RNA de transferencia. (Modificada con autorización de Baron S., Coppenhaver O.H., Dianzani F., *et al.* Introduction to the interferon system. En: Baron S., Dianzani F., Stanton G.J., *et al.*, eds. *Interferons: Principles and Medical Applications,* Galveston, TX; University of Texas Medical Branch Dept. of Microbiology; 1992:1-15.)

(A) sintasa] en células mononucleares de sangre periférica se manifiestan a las 6 h y duran cuatro días después de una sola inyección. El estado antiviral en células mononucleares de sangre periférica llega a su máximo a las 24 h, para disminuir lentamente hasta las cifras iniciales, seis días después de la inyección. Después de la administración sistémica se detectan niveles bajos de IFN en secreciones de vías respiratorias, LCR, ojos y encéfalo. Los IFN inducen efectos celulares de larga duración, razón por la cual sus actividades no se pueden anticipar fácilmente con base en las medidas farmacocinéticas usuales. Después de aplicación intravenosa, la desaparición del IFN del plasma ocurre de una forma compleja. Con la aplicación subcutánea o intramuscular la $t_{1/2}$ plasmática de IFN-α varía de 3 a 8 h, por la distribución en los tejidos, la captación celular y el catabolismo predominantemente en riñones e hígado. En la orina se excretan cantidades insignificantes. La eliminación de IFN-α2B disminuye cerca de 80% en sujetos dializados.

El adosamiento de las proteínas de IFN a grandes moléculas inertes de polietilenglicol (PEG; *polyethylene glicol*; pegilación) lentifica la absorción, reduce la eliminación y persisten por mayor tiempo concentraciones séricas más altas de IFN, que facilitarán la administración unisemanal. En el comercio se cuenta con dos IFN pegilados: peginterferón α-2A (PEGASIS) y peginterferón α-2B (PEG-INTRON). El peginterferón α-2B tiene un PEG de 12 kDa que prolonga la $t_{1/2}$ plasmática hasta 30 a 54 h. El peginterferón α-2A contiene PEG de cadena ramificada de 40 kDa unido a IFN- α-2A, y su semivida plasmática es de 80 a 90 h. El incremento del tamaño del PEG se acompaña de prolongación de $t_{1/2}$ y disminución de la eliminación por riñones. En promedio, 30% de pegIFN alfa-2B es eliminado por los riñones; pegIFN alfa-2A es eliminado principalmente por el hígado. Las disminuciones de las dosis en los dos IFN pegilados están indicadas en las nefropatías terminales.

EFECTOS SECUNDARIOS. La inyección de IFN obtenido por bioingeniería en dosis ≥ 1 a 2 millones de unidades (MU; *million units*) por lo común ocasiona un síndrome similar al de influenza aguda, que comienza algunas horas después de la inyección. Las manifestaciones comprenden fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre por lo común muestra resolución en término de 12 h. En casi todos los pacientes evoluciona gradualmente la tolerancia. Las respuestas febriles son moderadas por la administración previa de antipiréticos. Se sabe que hasta 50% de los pacientes a quienes se aplica tratamiento intralesional por verrugas genitales presentan el cuadro de influenza inicialmente y también molestias en el sitio de la inyección y leucopenia.

Los efectos tóxicos sistémicos de los IFN que terminan por limitar sus dosis son la mielosupresión; la neurotoxicidad (como somnolencia, confusión y depresión); trastornos autoinmunitarios que incluyen tiroiditis e hipotiroidismo y en contadas ocasiones efectos cardiovasculares con hipotensión. También pueden presentarse incrementos de las cantidades de enzimas hepáticas y de triglicéridos, alopecia, proteinuria e hiperazoemia, nefritis intersticial, formación de autoanticuerpos, neumonía y hepatotoxicidad. En niños que reciben IFN es frecuente observar alopecia y cambios de la personalidad. La aparición de anticuerpos neutralizantes séricos contra IFN exógenos puede vincularse con la pérdida de la reactividad clínica. Los IFN pueden disminuir la fecundidad; no se ha definido la inocuidad durante el embarazo. Los productos de este tipo pueden incrementar la toxicidad hematológica de fármacos como la zidovudina y la ribavirina y pueden intensificar los efectos neurotóxicos y cardiotóxicos de otros medicamentos. Es importante cuantificar en forma seriada durante la administración de IFN la función tiroidea y el nivel de enzimas hepáticas. Los IFN pegilados son tolerados mejor que las formas normales, y los índices de interrupción del tratamiento varían de 2 a 11%, aunque pueden ser un poco mayores las frecuencias de fiebre, náuseas, inflamación en el sitio de inyección y neutropenia. La neutropenia intensa y la necesidad de modificar la dosis son mayores en personas que también tienen infección por VIH.

USOS TERAPÉUTICOS. En la actualidad los IFN obtenidos por bioingeniería, los naturales y los pegilados han sido aprobados en Estados Unidos para tratar el condiloma acuminado, la infección crónica por HCV o por HBV, el sarcoma de Kaposi en personas infectadas por VIH, otros cánceres y la esclerosis múltiple. Además los IFN han alcanzado la condición de fármacos sin interés comercial contra diversas enfermedades raras que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, la papilomatosis laríngea, la artritis reumatoide juvenil y las infecciones vinculadas con la enfermedad granulomatosa crónica.

Virus de la hepatitis B. En sujetos con infección crónica por el HBV, la administración parenteral de diversos IFN se acompaña de mejoría serológica, bioquímica e histológica en 25 a 50% de los pacientes. Para obtener respuestas duraderas se necesitan dosis moderadamente grandes de IFN y la administración duradera (típicamente 5 a 10 MU/día en adultos y 6 MU/m^2 en niños tres veces por semana de IFNα-2B durante cuatro a seis meses). Los niveles bajos del DNA de HBV séricos antes del tratamiento y niveles elevados de aminotransferasas permiten anticipar una respuesta adecuada. Al parecer pegIFN alfa-2A (180 μg una vez por semana durante 24 a 48 semanas) es mejor que la forma común de IFN alfa-2A en individuos que muestran positividad del antígeno Hbe. Dosis altas del IFN pueden originar mielosupresión y deterioro clínico en personas con hepatopatía descompensada.

En aproximadamente la mitad de las infecciones por virus de hepatitis D crónicas (HDV; *hepatitis D virus*) se observan efectos antivirales y mejoría, pero es frecuente la recidiva salvo que desaparezca el antígeno Hbs. Al parecer el IFN no es benéfico en las infecciones agudas por HBV o HDV.

Virus de hepatitis C. En infección crónica por HCV el uso de IFN alfa-2B como fármaco único (3 MU/3 veces por semana) se acompaña de un índice de 50 a 70% de normalización de la aminotransferasa y desaparición del RNA viral en plasma, sólo en 10 a 25% de los pacientes se identifica una remisión virológica sostenida. Las respuestas virales sostenidas se acompañan de mejoría histológica a largo plazo y probablemente un menor riesgo de carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. El genotipo viral y el nivel de RNA antes del tratamiento influyen en la respuesta a la terapéutica, pero la eliminación temprana de los virus es el elemento que mejor anticipa una respuesta sostenida. Los pacientes que no responden por lo común no se benefician del tratamiento con IFN como producto único, pero ellos y los individuos que recaen después de la monoterapia suelen reaccionar a la combinación de IFN pegilado y ribavirina. El tratamiento con IFN puede beneficiar a pacientes de crioglobulinemia y glomerulonefritis vinculadas con HCV. La administración de IFN durante la infección aguda por HCV al parecer reduce el riesgo de evolución crónica.

Los IFN pegilados son mejores que el IFN convencional en la monoterapia de tres veces por semana, para inducir remisiones sostenidas en individuos que no habían recibido tratamiento. El uso de pegIFN alfa-2A solo (180 μg por vía subcutánea cada semana, durante 48 semanas) o de pegIFN alfa-2B (1.5 μg/kg/semana, durante un año) se acompaña de una respuesta sostenida en 30 a 39% de los casos, incluidos pacientes cirróticos estables, y es la opción terapéutica en individuos que no pueden ingerir ribavirina. La eficacia de los IFN, convencional y pegilado, se mejora por la adición de ribavirina a los regímenes terapéuticos, particularmente en el caso de infecciones con el genotipo 1. La combinación terapéutica de pegIFN alfa-2A (180 μg una vez por semana, durante 48 semanas) y ribavirina (1 000 a 1 200 mg/día en dosis fraccionadas) genera índices de respuesta viral mayores y sostenidos que las combinaciones de IFN-ribavirina. La dosis y la duración del tratamiento dependen del genotipo de las infecciones por HCV. En promedio, 15 a 20% de las personas que no reaccionan a la combinación de IFN-ribavirina presentarán respuestas sostenidas a la combinación de pegIFN-ribavirina.

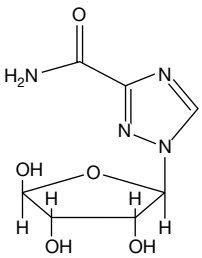
Virus del papiloma. En los condilomas acominados resistentes al tratamiento (verrugas genitales), la inyección intralesional de diversos IFN de tipos natural y obtenidos por bioingeniería se acompaña de eliminación completa de las verrugas inyectadas, en 36 a 72% de los pacientes, pero se prefieren otros tratamientos. En 20 a 30% de los enfermos hay recidivas. La infección de verrugas vulgaris puede mejorar con IFN-α intralesional. La aplicación intramuscular o subcutánea se acompaña de moderada regresión del tamaño de la verruga pero mayor toxicidad. La aplicación sistémica de IFN puede lograr beneficio complementario en el caso de la papilomatosis laríngea juvenil recidivante y en el tratamiento de laringopatías en ancianos.

Otros virus. Se ha demostrado que los IFN tienen efectos virológicos y clínicos en diversas infecciones por herpes virus que incluyen las de HCV en genitales, la infección localizada por herpes-zóster en enfermos cancerosos o en ancianos, e infecciones por CMV en individuos que han recibido riñones en trasplante. A pesar de ello, el uso de IFN por lo común se acompaña de más efectos secundarios y beneficios clínicos inferiores en comparación con los tratamientos antivirales comunes. Las combinaciones de IFN tópico y trifluridina al parecer son activas en infecciones mucocutáneas por HSV resistentes a aciclovir.

En personas infectadas con VIH, los IFN han sido relacionados con efectos antirretrovirales. Sin embargo, en infecciones avanzadas, la combinación de zidovudina e IFN ocasiona toxicidad hematológica excesiva y sólo ocasionan beneficio transitorio. El IFN-α (3 MU, 3 veces por semana) es eficaz para tratar la trombocitopenia vinculada con VIH resistente a la administración de zidovudina.

Salvo los adenovirus, el IFN tiene actividad antiviral de amplio espectro contra virus de vías respiratorias. Sin embargo, el IFN-α intranasal con fin profiláctico protege solamente contra resfriados por rinovirus y su empleo a largo plazo es frenado por la aparición de efectos secundarios en vías nasales. El IFN intranasal es ineficaz como producto terapéutico contra resfriados causados por rinovirus.

RIBAVIRINA. La ribavirina, un análogo nucleósido purínico con una base modificada y el azúcar D-ribosa, inhibe la replicación *in vitro* de un amplio número de virus de RNA y DNA que incluyen ortomixovirus, paramixovirus, arenavirus, buniavirus y flavivirus. Con las concentraciones terapéuticas se puede inhibir de manera reversible la síntesis macromolecular y la proliferación de células no infectadas, la supresión de respuestas linfocíticas y modificar *in vitro* los perfiles de citocinas.



RIBAVIRINA

USOS TERAPÉUTICOS. La ribavirina oral, en combinación con pegIFN-alfa-2A o alfa-2B inyectados, constituye el tratamiento habitual en casos de infección crónica por HCV. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de ribavirina en aerosol para tratar la bronquiolitis y la neumonía por RSV en niños hospitalizados. La ribavirina en aerosol (dosis usual de 20 mg/ml como solución inicial en el reservorio medicamentoso de la unidad generadora de aerosol de partículas finas, para exposición durante 18 h/día, durante tres a siete días), puede disminuir algunos índices de la enfermedad, pero, en términos generales, no se recomienda su empleo. La ribavirina en aerosol combinada con concentrados inmunoglobulínicos intravenosos, al parecer reduce la mortalidad de la infección por RSV en personas que han recibido trasplante de médula ósea y en otros individuos con inmunodepresión profunda.

En ocasiones se ha usado la ribavirina intravenosa, en aerosol o por las dos vías, para tratar la infección grave por virus de influenza y para tratar sujetos inmunodeprimidos con infecciones por adenovirus, virus de vaccinia, parainfluenza o sarampión. La ribavirina en aerosol produce un acortamiento de la duración de la fiebre, pero no genera otros efectos clínicos o antivirales en infecciones de influenza en niños hospitalizados. La ribavirina por vía intravenosa disminuye la cifra de mortalidad en la fiebre de Lassa y se ha utilizado para tratar otras fiebres hemorrágicas causadas por arenavirus. La ribavirina intravenosa es benéfica en la fiebre hemorrágica con síndrome renal causado por hantavirus, pero al parecer es ineficaz en el síndrome cardiopulmonar o SARS vinculados con la misma partícula viral. La ribavirina intravenosa está en fase de investigación en Estados Unidos.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La ribavirina altera los fondos comunes de nucleótidos celulares e inhibe la síntesis de mRNA viral. Las enzimas de la célula hospedadora fosforilan la ribavirina en derivados monofosfatos, difosfatos y trifosfatos. En las células sanas y en las infectadas por RSV el derivado predominante (> 80%) es el trifosfato, cuya $t_{1/2}$ intracelular es < 2 h. El monofosfato de ribavirina inhibe competitivamente la IMP deshidrogenasa celular e interfiere en la síntesis de GTP y en consecuencia en la síntesis de ácidos nucleicos. El trifosfato de ribavirina también inhibe competitivamente la 5′ encapsulación del mRNA viral que depende de GTP y, específicamente, la actividad de la transcriptasa del virus de la influenza. La ribavirina tiene múltiples sitios de acción y algunos de ellos (como la inhibición de la síntesis de GTP) pueden potenciar otros (como la inhibición de enzimas que dependen de GTP). La ribavirina también puede intensificar la mutagénesis viral hasta un grado en que puede inhibir la replicación eficaz de algunos virus, es la llamada mutagénesis letal. En el virus Sindbis y en el HCV se ha señalado aparición de resistencia a la ribavirina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La ribavirina es captada activamente por los transportadores de nucleósidos en la zona proximal del intestino delgado; después de su ingestión, su biodisponibilidad es de 50%, en promedio. Los alimentos incrementan los niveles plasmáticos de manera sustancial. En el caso de la administración por aerosol, son muy elevadas las cantidades de ribavirina en las secreciones de vías respiratorias, pero variables. La eliminación de la ribavirina es compleja. La $t_{1/2}$ plasmática aumenta a 200 a 300 h en el estado de equilibrio dinámico. Los eritrocitos concentran el trifosfato de ribavirina y el fármaco sale poco a poco de ellos con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 40 días. Las vías principales de eliminación son el metabolismo por el hígado, y la excreción de la ribavirina y sus metabolitos por los riñones. El metabolismo en el hígado comprende la desribosilación y la hidrólisis para generar una carboxamida triazólica. Es importante tener gran cautela al usar ribavirina en individuos con depuración de creatinina < 50 ml/minuto.

EFECTOS SECUNDARIOS. La ribavirina en aerosol puede ocasionar irritación de conjuntivas, erupciones, sibilancias transitorias y en ocasiones deterioro reversible de la función pulmonar. Si se usa junto con un ventilador mecánico, se necesitarán modificaciones del equipo y revisiones frecuentes para evitar que se obturen las válvulas y los tubos del ventilador con el fármaco. Se recomienda el uso de técnicas para reducir la exposición ambiental del personal asistencial. Las mujeres embarazadas no deben atender de manera directa a personas que reciben ribavirina en aerosol (categoría X de embarazo, según la FDA).

La ribavirina a nivel general ocasiona anemia reversible vinculada con la dosis, por presentarse hemólisis extravascular y supresión de la médula ósea. En el número de reticulocitos y en las concentraciones séricas de bilirrubina, hierro y ácido úrico, se advierten también incrementos concomitantes. La administración endovenosa en bolo puede ocasionar escalofríos. En promedio, 20% de los sujetos con infecciones crónicas por HCV, que reciben la combinación de IFN-ribavirina, interrumpen tempranamente el tratamiento, a causa de los efectos secundarios. Además de las manifestaciones tóxicas del IFN, la ribavirina ingerida aumenta el riesgo de fatiga, tos, erupciones, prurito, náuseas, insomnios, disnea, depresión y particularmente anemia. Los estudios preclínicos indican que la ribavirina es teratógena, embriotóxica, oncógena y posiblemente gonadotóxica. Para evitar posibles efectos teratógenos se necesita que transcurran hasta seis meses de reposo farmacológico, después de que se interrumpe el tratamiento que duró largo tiempo. La ribavirina *in vitro* inhibe la fosforilación y la actividad antiviral de los nucleósidos pirimidínicos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, como la zidovudina y la estavudina, pero incrementa la actividad de los nucleósidos purínicos inhibidores de la transcriptasa inversa (como la didanosina). Al parecer aumenta el riesgo de toxicidad en mitocondrias, por la didanosina (capítulo 59).

BOCEPREVIR. El boceprevir (VICTRELIS) inhibe la proteína 3 no estructural, la proteasa serínica del virus de hepatitis C.

El boceprevir está indicado para tratar la hepatitis crónica por infección por el genotipo 1 en adultos > 18 años de edad con hepatopatía compensada, incluyendo cirrosis, que no han sido tratados o que no respondieron al tratamiento con IFN y ribavirina. El boceprevir se administra en combinación con pegIFN alfa y ribavirina. La dosis recomendada es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg, tres veces al día, cada siete a nueve horas) con alimentos. La semivida es de 3.4 h. El fármaco es metabolizado principalmente por la aldocetorreductasa y parcialmente por la CYP3A4/5 que es inhibida fuertemente por el medicamento. Los efectos secundarios del tratamiento con pegIFN alfa y ribavirina incluyen fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia. El boceprevir está contraindicado en el embarazo.

FÁRMACOS CONTRA LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B

A diferencia del HCV, el HBV es transcrito en el DNA, que puede ser integrado en el DNA cromosómico del hospedador y que es capaz de causar una infección crónica permanente en 10%, aproximadamente, de los pacientes. Los individuos con HBV crónica pueden desarrollar hepatitis activa que puede conducir a fibrosis y cirrosis, y todos ellos tienen una incidencia extraordinariamente alta de carcinoma hepatocelular.

El IFN o una combinación de IFN y ribavirina pueden curar a personas con infección crónica, pero tal efecto se acompañará de una cifra grande de efectos secundarios, que conducirán a menudo a la interrupción prematura del tratamiento. Algunos análogos de nucleótidos o nucleósidos inhibidores de la polimerasa antirretroviral, incluidos lamivudina, telvibudina y tenofovir, poseen potente actividad contra el HBV y han constituido una terapia alternativa muy difundida, en vez de un tratamiento crónico supresor por un solo fármaco oral o por la combinación de varios fármacos. Estos regímenes son tolerados mucho mejor que aquellos que contienen IFN, pero por lo común no son curativos.

ADEFOVIR. El dipivoxilo de adefovir es un profármaco del adefovir, un análogo nucleótido fosfonato acíclico del monofosfato de adenosina.

USOS TERAPÉUTICOS. El dipivoxilo de adefovir ha sido aprobado para tratar infecciones crónicas por HBV. En personas con hepatitis B crónica con positividad del antígeno e del virus (HbeAg), una dosis de 10 mg del fármaco/día disminuye en 99% los niveles séricos del DNA de dicho virus, en aproximadamente la mitad de los enfermos, mejora la imagen histológica del hígado y normaliza los niveles de aminotransferasas a las 48 semanas. En individuos con HBV crónica pero sin el antígeno Hbe, el adefovir se acompaña de beneficios bioquímicos e histológicos similares. En algunos pacientes se advierte regresión de la cirrosis. En algunos sujetos con infecciones por HBV resistente a lamivudina, el uso único de dipivoxilo de adefovir origina disminuciones sostenidas en los niveles séricos del DNA del HBV. En pacientes con infecciones dobles por VIH y HBV resistente a lamivudina, el dipivoxilo de adefovir (10 mg/día) origina disminuciones significativas en la concentración del DNA de HBV.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El dipivoxilo de adefovir penetra en las células y es desesterificado liberando el adefovir, y las enzimas celulares lo transforman en bifosfato, un inhibidor competitivo de dATP a nivel de las DNA polimerasas y transcriptasas inversas virales y también actúa como un terminador catenario de la síntesis de DNA del virus. Su selectividad depende de una mayor afinidad por la DNA polimerasa del HBV, en comparación con polimerasas celulares. Se ha detectado resistencia al adefovir en cerca de 4% de los pacientes con infección crónica por HBV, a los tres años de tratamiento. Las variantes resistentes poseen mutaciones puntuales propias y peculiares en la polimerasa del HBV, pero conservan la susceptibilidad a lamivudina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El profármaco dipivoxilo es absorbido rápidamente e hidrolizado en el intestino y en la sangre liberando adefovir y ácido piválico y así se tiene una biodisponibilidad de 30 a 60%, misma que no modifican los alimentos. El adefovir es eliminado intacto por excreción renal. Después de ingerir el dipivoxilo de adefovir, 30 a 45% de la dosis se recupera en término de 24 h; la $t_{1/2}$ de eliminación es de 5 a 7.5 h. Si los valores de depuración de creatinina son < 50 ml/min se recomienda disminuir la dosis. El adefovir es eliminado por hemodiálisis.

EFECTOS SECUNDARIOS. Dependiendo de la dosis, el dipivoxilo de adefovir puede ocasionar nefrotoxicidad y disfunción tubular, que se manifiesta por hiperazoemia e hipofosfatemia, acidosis, glucosuria y proteinuria, que por lo común son reversibles meses después de interrumpir su uso. La dosis (10 mg/día), utilizada en individuos con infección crónica por HBV, se ha vinculado con un número menor de reacciones secundarias (como cefalea, molestias abdominales, diarrea y astenia) y con mínima toxicidad renal, que las dosis mayores. En sujetos que interrumpen el uso de adefovir u otros tratamientos contra HBV, puede haber exacerbaciones agudas y graves de hepatitis.

El adefovir es genotóxico y dosis grandes ocasionan hepatotoxicidad, toxicidad en el sistema linfoide y nefropatía tubular renal en animales. El dipivoxilo de adefovir no produce efectos tóxicos en el aparato reproductor, aunque las dosis intravenosas altas de adefovir ocasionan toxicidad en la gestante y en el embrión, con malformaciones fetales en ratas (categoría C durante el embarazo). Los fármacos que disminuyen la función renal pueden disminuir la eliminación del adefovir. El ibuprofeno aumenta un poco la exposición al fármaco. Puede surgir un mayor riesgo de acidosis láctica y esteatosis cuando se utiliza el adefovir junto con análogos nucleósidos u otros antirretrovirales. El adefovir es transportado eficazmente dentro del epitelio tubular por un transportador de aniones orgánicos sensible a probenecida (hOAT 1; *organic anion transporter*).

ENTECAVIR. El entecavir es un análogo nucleósido guanosínico con actividad selectiva contra la HBV polimerasa.

USOS TERAPÉUTICOS. El entecavir está indicado para el tratamiento de infección crónica por HBV en adultos con replicación viral activa y manifestaciones de incrementos persistentes en los niveles séricos de aminotransferasas, o enfermedad activa en la imagen histológica. La dosis recomendada para los adultos que no han recibido nucleósidos es de 0.5 mg una vez al día. En pacientes que muestran ya resistencia a lamivudina o a telvibudina la dosis es de 1 mg una vez al día. El entecavir es mejor que la lamivudina en el grado de supresión, y se acompaña de una disminución más frecuente de la cantidad del DNA de HBV hasta niveles no detectables. El entecavir muestra resistencia insignificante (≤ 1%), incluso durante cuatro años y es activo contra HBV resistente a adefovir.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. Para actuar, el entecavir necesita de fosforilación intracelular. El trifosfato de entecavir compite con el trifosfato de desoxiguanosina endógeno e inhibe las tres actividades de la HBV polimerasa (transcriptasa inversa): cebador de bases, transcripción inversa de la hebra negativa, proveniente del mRNA pregenómico y síntesis de la hebra positiva de DNA del HBV. El trifosfato de entecavir es un inhibidor débil de las DNA polimerasas α, β y δ celulares y la DNA polimerasa γ mitocondrial. Las variantes de transcriptasa inversa del VIH que contienen la sustitución de M184 muestran pérdida de la susceptibilidad al entecavir. La resistencia a la lamivudina y a la telbivudina confiere menor suceptibilidad al entecavir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El estado de equilibrio dinámico se alcanza después de seis a 10 días con dosis diarias únicas. La administración con alimentos disminuye 44 a 46% $C_{máx}$ y 18 a 20% AUC; por ello hay que administrar el entecavir con el estómago vacío. El entecavir es eliminado predominantemente por los riñones. La eliminación por dichos órganos es independiente de la dosis, lo cual sugiere que el entecavir es sometido a filtración glomerular y secreción tubular neta. El fármaco presenta eliminación bifásica, con una semivida terminal de 128 a 149 h; el trifosfato activo tiene una semivida de eliminación de 15 h. En individuos con depuración de creatinina < 50 ml/min se necesita disminuir las dosis, generalmente prolongando el intervalo entre una y otra.

EFECTOS SECUNDARIOS. En individuos que interrumpieron el tratamiento contra el HBV aun cuando incluía el entecavir, se han señalado exacerbaciones graves y agudas de la hepatitis B. Es necesario vigilar con gran detenimiento, por medio de estudios clínicos y de laboratorio, la función hepática durante varios meses, de personas que han interrumpido el tratamiento contra HBV. Hay posibilidad de que surja resistencia a nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en coinfecciones con HBV/VIH, especialmente si la infección por VIH no ha sido tratada. Otras reacciones adversas frecuentes incluyen cefalea, fatiga, mareos y náuseas.

LAMIVUDINA. La lamivudina es un análogo nucleósido que inhibe la transcriptasa inversa del VIH y la DNA polimerasa del HBV. Inhibe la réplica del HBV, con mínima citotoxicidad. Su empleo como agente antirretroviral se expone en el capítulo 59.

USOS TERAPÉUTICOS. El uso de lamivudina se ha aprobado para tratar hepatitis crónicas por HBV en adultos y niños. En los adultos, dosis de 100 mg/día durante un año produjeron supresión de los niveles del DNA del HBV, normalización de los niveles de aminotransferasa y reducciones de la inflamación del hígado en 40 a 50% de los pacientes. En < 20% de los receptores, por un año, hubo seroconversión usando anticuerpos contra Hbe Ag. La administración prolongada se acompaña de supresión sostenida del DNA de HBV y con mejoría histológica persistente. La terapia prolongada disminuye a la mitad el riesgo de evolución clínica y aparición de carcinoma hepatocelular en personas con fibrosis avanzada o cirrosis. La frecuencia de variantes resistentes a la lamivudina aumenta en forma progresiva con la administración ininterrumpida del medicamento y llega a 67% después de cuatro años de terapéutica. El riesgo de que aparezca resistencia es mayor después de trasplante y en individuos que muestran infección simultánea por VIH/HBV.

La combinación de IFN o pegIFN alfa-2A con lamivudina no ha mejorado la respuesta en pacientes con antígeno Hbe. En las infecciones conjuntas por VIH y HBV, las mayores dosis de lamivudina se acompañaron de efectos antivirales y muy pocas veces seroconversión anti-Hbe. El uso de lamivudina antes y después de trasplante de hígado puede suprimir la infección recidivante por HBV.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. Las enzimas celulares convierten la lamivudina en su trifosfato; este último es un potente inhibidor competitivo de la DNA polimerasa/transcriptasa inversa del HBV y origina terminación de la cadena. La lamivudina, en combinación con el adefovir o el penciclovir, intensifica la actividad antiviral contra los hepadnavirus. Las mutaciones puntuales en el motivo *YMDD* de la DNA polimerasa del HBV reducen marcadamente la susceptibilidad. La resistencia a la lamiduvina confiere también resistencia cruzada a fármacos similares como la emtricitabina y a menudo se acompaña de una mutación adicional que no se sitúa en *YMDD*, que confiere resistencia cruzada al famciclovir. Variantes del HBV resistentes a lamivudina conservan su susceptibilidad a adefovir, tenofovir y parcialmente al entacavir. Los virus que poseen mutaciones en el motivo *YMDD* muestran menos competencia en la réplica que el HBV de tipo natural. Sin embargo, la resistencia a la lamivudina se acompaña de mayores niveles de DNA del HBV, menor posibilidad de desaparición del antígeno Hbe o seroconversión, exacerbaciones de hepatitis y fibrosis progresiva, así como pérdida del injerto en pacientes con trasplantes.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el capítulo 59 se describen las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina. La $t_{1/2}$ intracelular de su trifosfato es de 17 a 19 h en células infectadas por HBV, de tal

forma que es posible administrarlo una vez al día. Está indicada la disminución de la dosis en caso de insuficiencia renal moderada. La trimetoprima disminuye la eliminación de la lamivudina por los riñones.

EFECTOS SECUNDARIOS. La lamivudina, en términos generales, con las dosis utilizadas en la infección crónica por HBV, ha sido tolerada satisfactoriamente. En cerca de 15% de los pacientes, después de interrumpir el uso del fármaco, hay incrementos del nivel de las aminotransferasas.

TELBIVUDINA. La telbivudina es un análogo nucleósido timidínico sintético con actividad contra la DNA polimerasa del HBV.

USOS TERAPÉUTICOS. La telbivudina está indicada para el tratamiento de la infección crónica por HBV en adultos con signos de réplica viral y manifestaciones de incrementos persistentes en las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALT o AST; *alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase*), o enfermedad histológicamente activa. La dosis recomendada es de 600 mg ingeridos una vez al día, sin importar la relación con los alimentos. También se cuenta con una solución ingerible. La resistencia a la telbivudina es de 25% después de dos años de tratamiento y mayor que la observada con otros fármacos orales anti-HBV. La resistencia cruzada y la resistencia al tratamiento urgente restringen el uso de este antiviral sólo para personas con HBV crónica, en comparación con otros fármacos.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La telbivudina es fosforilada por cinasas celulares hasta su forma activa de trifosfato , que tiene una $t_{1/2}$ de 14 h. El 5′-trifosfato de telbivudina (TTP) inhibe la DNA polimerasa/transcriptasa inversa del HBV al competir con el sustrato natural, dTTP. La incorporación del 5′ trifosfato de telbivudina en el DNA del virus hace que termine la elongación de su cadena.

Las cepas de HBV resistentes a lamivudina que expresan la sustitución M204I o la sustitución doble L180M/M204V, tienen una disminución > 1 000 veces de susceptibilidad. El HBV que contiene la mutación A181V al adefovir mostró una susceptibilidad tres a cinco veces menor. La sustitución A181T se acompaña de disminución de la respuesta clínica en sujetos con HBV tratados con adefovir y entecavir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Si se administran 600 mg de telbivudina una vez al día, se alcanza el estado de equilibrio dinámico después de cinco a siete días, con una acumulación cercana a 1.5 veces. Las concentraciones de telbivudina disminuyen de manera biexponencial con una $t_{1/2}$ de eliminación de 40 a 49 h. El fármaco es eliminado intacto por la orina. Las personas con disfunción renal moderada o intensa necesitan ajustes de dosis.

EFECTOS SECUNDARIOS. En términos generales, la telbivudina es bien tolerada y es segura. Los efectos secundarios más comunes que conducen a la interrupción del uso del fármaco incluyeron incremento de la concentración de creatina cinasa, náusea, diarrea, fatiga, mialgias y miopatía.

TENOFOVIR. El tenofovir es un análogo nucleótido con actividad contra VIH-1 y HBV. Se administra por vía oral en la forma del profármaco disoproxilo. Para mayor detalle consúltese el capítulo 59.

USOS TERAPÉUTICOS. El uso del tenofovir se ha aprobado para tratar la infección por HBV en adultos, con dosis de 300 mg una vez al día, sin importar la relación con el alimento. En sujetos sin el antígeno Hbe, el tenofovir suprime el DNA del HBV a menos de 400 copias/ml en 93% de los sujetos, a las 48 semanas, en comparación con 63% de la disminución correspondiente al adefovir. La resistencia al tenofovir no se advierte en un lapso de 48 semanas de administrarlo. Gracias a su inocuidad, eficacia y perfil de resistencia, muy probablemente el tenofovir reemplazará al adefovir para el tratamiento en infección crónica por HBV. En forma global, el tenofovir tiene un perfil de resistencia satisfactorio y ha sido eficaz para tratar el HBV resistente a lamivudina. En caso de disfunción renal y durante la hemodiálisis, hay que ajustar la dosis del tenofovir.

CLEVUDINA

La clevudina es un análogo nucleósido con actividad potente contra el HBV. El fármaco ingerible ha recibido aprobación para utilizarse en Corea del Sur y las Filipinas. Sin embargo, produjo miopatía en grandes estudios clínicos de fase 3, lo cual planteó dudas de su aprobación futura en Estados Unidos.

OTROS FÁRMACOS

IMIQUIMOD. El *imiquimod* es un nuevo agente inmunomodulador eficaz para tratamiento tópico de condilomas acuminados, molusco contagioso y otros trastornos dermatológicos causados por infecciones por DNA virus. No tiene efectos antivirales ni antiproliferativos directos *in vitro*; más bien, el imiquimod induce la aparición de citocinas con efectos antivirales e inmunomoduladores.

Cuando se aplica en forma de crema al 5% en verrugas de genitales en seres humanos, el imiquimod induce las respuestas locales a base de IFN-α, IFN-β, IFN-γ, y TNNα, y disminuye el número de virus y el tamaño de la verruga.

Cuando se aplica tres veces a la semana por un total de 16 semanas, con la crema de imiquimod se eliminan por completo las verrugas genitales y perianales tratadas, en cerca de la mitad de los pacientes, en cuestión de ocho a 10 semanas, con cifras de respuestas mayores en mujeres que en varones.

La aplicación se acompaña de eritema local, escoriación/exfoliación, prurito, ardor y, con menor frecuencia, erosiones o ulceración.

Véase *Goodman & Gilman:* ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

59 capítulo

Fármacos antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH

La farmacoterapia de la infección por VIH es un campo que cambia con rapidez. El mínimo estándar de atención para el tratamiento de esta infección es la combinación de tres fármacos, de forma que los medicamentos actuales dan origen a varias combinaciones posibles de regímenes terapéuticos. El conocimiento de las características esenciales de la fisiopatología de esta enfermedad y de la forma en que los quimioterapéuticos afectan al virus y al hospedador son aspectos fundamentales en el desarrollo de un método terapéutico racional. *Las características singulares de esta clase farmacológica incluyen la necesidad de tratamiento de por vida para controlar la replicación viral y el posible surgimiento de resistencia farmacológica rápida y permanente si estos fármacos no se utilizan de manera apropiada*.

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON VIH

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son lentivirus, una familia de retrovirus que evolucionaron para establecer una infección crónica persistente con inicio gradual de los síntomas. La replicación (copia) es constante después de la infección y aunque algunas células infectadas podrían portar virus que no se replican por años, en ausencia de tratamiento en general no existe un verdadero periodo de latencia viral después de la infección. Los seres humanos y los primates no humanos son los únicos hospedadores naturales para estos virus.

Existen dos familias principales de VIH. La mayor parte de las epidemias involucra al VIH-1; el VIH-2 tiene relación más estrecha con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) y está concentrado en África occidental. El VIH-1 tiene diversidad genética con al menos cinco subfamilias o clados. Ambos virus tienen sensibilidad similar a la mayor parte de los fármacos antirretrovirales, aunque algunos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) son específicos de VIH-1 y no tienen actividad contra VIH-2.

ESTRUCTURA VIRAL. El VIH es un retrovirus típico con un genoma de RNA pequeño con 9 300 pares de bases. La nucleocápside contiene dos copias del genoma y está rodeada por una bicapa lipídica o envoltura que se deriva de la membrana plasmática de la célula hospedadora (figura 59-1). El genoma viral codifica tres marcos de lectura abierta principales: la codificación de *gag*, una poliproteína es procesada para liberar las principales proteínas estructurales del virus; *pol*, que se superpone a gag y que codifica tres actividades enzimáticas importantes (una DNA polimerasa dependiente de RNA o transcriptasa inversa con actividad de RNAasa, una proteasa e integrasa viral) mientras que *env* codifica una envoltura con una gran proteína transmembrana que es la causante de la unión y entrada a la célula. Varios genes pequeños codifican proteínas reguladoras que incrementan la producción de viriones o que afectan las defensas del hospedador. Éstas incluyen *tat*, *rev*, *nef* y *vpr*.

CICLO VITAL DEL VIRUS (figura 59-1). El tropismo de VIH es controlado por una proteína de envoltura gp160 (env). El principal objetivo para la unión de env es el receptor CD4 presente en los linfocitos y macrófagos, aunque la entrada a las células también requiere la unión con un correceptor, por lo general un receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4. El CCR5 se presenta en la línea celular de los macrófagos. La mayor parte de los individuos infectados porta de forma predominante el virus con tropismo para CCR5; el VIH con este tipo de tropismo causa casi todas las infecciones adquiridas naturalmente. La modificación de la utilización de CCR5 a CXCR4 se asocia con el avance de la enfermedad y el incremento de la afinidad de VIH-1 por CXCR4 permite la infección de la línea celular de los linfocitos T. Un cambio fenotípico de CCR5 a CXCR4 anticipa una pérdida acelerada de los linfocitos T colaboradores CD4+ e incremento en el riesgo de inmunodepresión. Aún se desconoce si el cambio del correceptor es la causa o la consecuencia del avance de la enfermedad, pero es posible desarrollar manifestaciones clínicas de sida sin este cambio.

El dominio gp41 de env controla la fusión de la bicapa lipídica viral con la propia de la célula hospedadora. Después de la fusión, la totalidad del RNA viral penetra el citoplasma, donde sufre replicación a una tira complementaria de RNADNA de corta duración; el RNA original se degrada por acción de la RNAasa H para permitir la creación de un

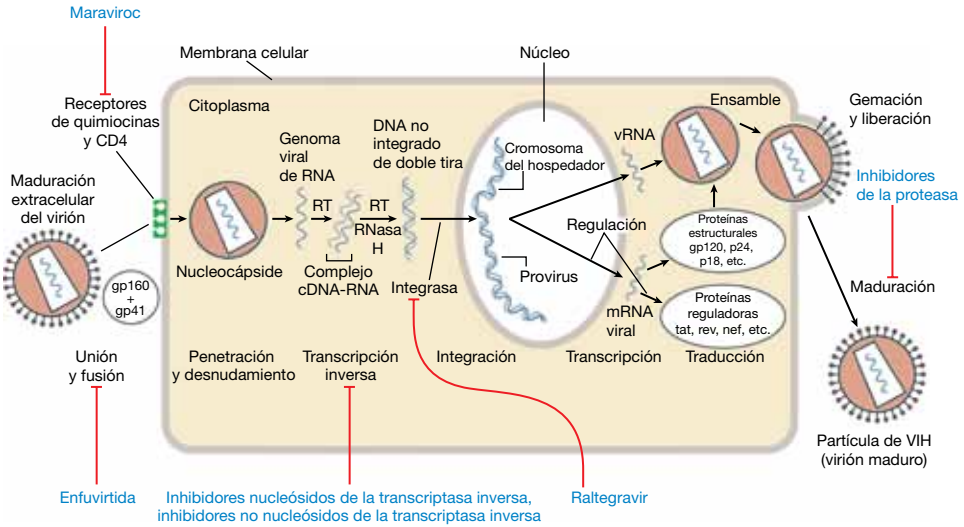


Figura 59-1 *Ciclo de replicación de VIH-1 y sitios de acción de los fármacos antirretrovirales disponibles.* Los antirretrovirales disponibles se muestran en *color azul*. cDNA, DNA complementario; gp120 + gp41, dominios extracelular e intracelular, respectivamente, de la glucoproteína de la envoltura; mRNA, RNA mensajero; RNasa H, ribonucleasa H; RT, transcriptasa inversa (adaptada de Hirsch M.S., D'Aquila R.T. Therapy for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1993; 328:1686-1695).

DNA completo, de doble tira, que es copia de la información viral. Como la transcriptasa inversa del VIH es propensa al error y carece de una función para corrección de errores, la mutación es bastante frecuente y ocurre en casi cada tres bases de la replicación de la longitud total de la cadena (9 300 pares de bases). El DNA viral es transportado hacia el núcleo, donde se integra en el cromosoma del hospedador por acción de la integrasa viral en una ubicación aleatoria o casi aleatoria.

Después de la integración, el virus puede permanecer inactivo, sin producir RNA o proteínas, pero se replica conforme las células se dividen. Cuando una célula que porta el virus se activa, se producen proteínas y RNA virales. Se ensamblan proteínas estructurales alrededor del RNA genómico de longitud completa para formar la nucleocápside. Las proteínas estructurales y de la envoltura se ensamblan en la superficie celular, concentrándose en las balsas lipídicas ricas en colesterol. Las partículas de la nucleocápside se dirigen a estos sitios y forman yemas a través de la membrana celular, creando nuevas partículas de VIH envueltas que contienen dos genomas completos de RNA de una sola tira. La transcriptasa inversa se incorpora en las partículas virales, de forma que la replicación puede iniciar inmediatamente después de que el virus entra a una nueva célula.

DE QUÉ FORMA EL VIRUS CAUSA LA ENFERMEDAD. La adquisición sexual de la infección por VIH probablemente es mediada por una o por unas cuantas partículas virales infecciosas. Poco después de la infección, ocurre una replicación rápida que alcanza su máximo en dos a cuatro semanas, con lo cual se infectan $\geq 10^9$ células. Esta cifra máxima se acompaña de disminución transitoria en el número de linfocitos T periféricos CD4 (colaboradores). Como consecuencia de una nueva respuesta inmunitaria y la reducción en las células afectadas por el virus, la concentración plasmática de RNA de VIH (también conocida como *carga viral*) disminuye a un estado casi inactivo. Este *punto de equilibrio* refleja la interacción entre respuesta inmunitaria del hospedador y la patogenicidad del virus infectante. En el individuo infectado promedio, en unos cuantos días se producen varios miles de millones de partículas virales.

Finalmente, el recuento de linfocitos T CD4+ del hospedador empieza a reducirse de manera estable, lo que se acompaña de incremento en la concentración plasmática de RNA de VIH. Una vez que las células periféricas CD4 disminuyen por debajo de 200 células/mm^3, se incrementa el riesgo de enfermedades oportunistas y finalmente de la muerte. La adquisición sexual de VIH-1 con tropismo CCR5 se acompaña de un tiempo promedio para producir sida clínico de ocho a 10 años. Algunos pacientes, denominados *individuos que no progresan a largo plazo* pueden portar el VIH por más de dos decenios sin mostrar una reducción significativa en el recuento de células CD4 periféricas o sin manifestaciones clínicas de inmunodepresión; esto puede reflejar una combinación de respuestas inmunitarias e inmunogenéticas favorables del hospedador.

Una pregunta importante relevante para el tratamiento es si la enfermedad por VIH es consecuencia sólo de la disminución de recuento de linfocitos CD4+. La mayor parte de los datos de la evolución natural de la enfermedad sugieren que esto es cierto. Sin embargo, el tratamiento exitoso se basa en la inhibición de la replicación del VIH; las intervenciones diseñadas específicamente para mejorar la respuesta inmunitaria sin ejercer un efecto antiviral directo no tienen efecto clínico beneficioso fiable.

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA DE VIH

El tratamiento actual asume que todos los aspectos de la enfermedad se derivan de efectos tóxicos directos del VIH en las células hospedadoras, principalmente los linfocitos T CD4+. El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación viral tanto como sea posible por el periodo más largo posible. El estándar actual de tratamiento es utilizar al menos tres fármacos de manera simultánea durante todo el tratamiento.

Las guías actuales estadounidenses recomiendan iniciar el tratamiento en individuos con recuentos de células CD4+ ≤ 350 células/mm^3. El tratamiento también se recomienda para mujeres embarazadas infectadas con VIH, individuos con nefropatía por VIH y aquellos con infección simultánea por virus de la hepatitis B que requieren tratamiento, sin importar el recuento de células CD4. Evidencia creciente apoya la utilidad del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión del virus de persona a persona. En un futuro previsible, podría recomendarse el tratamiento para todos los adultos y niños infectados.

La resistencia farmacológica es un problema clave. Existe una elevada probabilidad de que todos los individuos infectados no tratados porten virus con mutaciones de un solo aminoácido lo que confiere cierto grado de resistencia a todos los antirretrovirales conocidos por la alta tasa de mutación del VIH y el gran número de viriones infecciosos. Así, se requiere tratamiento combinado para evitar la resistencia farmacológica, de manera similar a las estrategias empleadas en el tratamiento de la tuberculosis (capítulo 56). Las interrupciones programadas en la administración de fármacos, lo que se conoce como *interrupciones estructuradas del tratamiento*, permiten que el virus se replique nuevamente, lo que incrementa el riesgo de resistencia farmacológica y progresión de la enfermedad y es una medida que no se recomienda.

El resultado esperado del tratamiento inicial en un paciente sin tratamiento previo es lograr una *carga viral indetectable* (RNA de VIH plasmático < 50 copias/ml) en las 24 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Los modelos matemáticos de replicación de VIH sugieren que el número mínimo de fármacos necesarios para garantizar la supresión eficaz a largo plazo de la replicación de VIH sin resistencia, es de tres medicamentos. En pacientes sin tratamiento previo, un régimen que contenga un fármaco no nucleósido más dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, es un régimen eficaz que contiene un nucleósido adicional, lo que indica la equivalencia de los regímenes de tres o cuatro fármacos. En pacientes que han recibido tratamiento previo pueden utilizarse cuatro o más fármacos si portan un virus con resistencia farmacológica, pero el número de pacientes que reciben estos tratamientos se ve limitado por la toxicidad e inconveniencia del régimen terapéutico.

Se define como fracaso del régimen antirretroviral al incremento persistente en las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH en pacientes con virus previamente indetectable, pese al tratamiento continuado con dicho régimen. Esto indica resistencia a uno o más fármacos en el régimen y es indicación para cambio en el tratamiento. La elección de un nuevo fármaco se basa en los antecedentes de tratamiento del paciente en las pruebas de resistencia viral. La falla terapéutica por lo general requiere la implementación de una nueva combinación de fármacos. La adición de un solo fármaco activo a un régimen con falla terapéutica correspondería a una monoterapia funcional del paciente resistente a todos los fármacos incluidos en el régimen terapéutico. El riesgo de falla terapéutica depende del porcentaje de dosis prescritas tomadas durante cualquier periodo dado de tratamiento.

Conforme el tratamiento antirretroviral se vuelva más eficaz y más fácil de tomar, la toxicidad a largo plazo de estos fármacos se vuelve un motivo de preocupación. Una consecuencia importante del tratamiento a largo plazo es el desarrollo de síndrome metabólico (*síndrome de lipodistrofia por VIH*), que se caracteriza por resistencia a la insulina, redistribución de grasa e hiperlipidemia, lo cual ocurre en 10 a 40% de los pacientes tratados. Las características clínicas incluyen pérdida de grasa periférica (lipoatrofia), acumulación central de grasa, lo que incluye aumento de tamaño mamario y giba de búfalo, resistencia a la insulina, hiperglucemia, así como elevaciones en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos. La lipodistrofia se ha asociado con incremento en el riesgo de infarto miocárdico en pacientes con control biológico. Una preocupación potencial que aplica a todos los inhibidores de la proteasa y NNRTI son las interacciones farmacológicas de importancia clínica. Todos los fármacos en estas dos clases pueden actuar como inhibidores o inductores de las CYP hepáticas y de otras enzimas que metabolizan fármacos, así como proteínas transportadoras de fármacos.

Una complicación reconocida más a menudo del inicio del tratamiento antirretroviral es una reacción inflamatoria acelerada o bien, la aparición de infecciones oportunistas o cánceres subclínicos. El *síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria* (IRIS) se observa más a menudo cuando se inicia el tratamiento en individuos con

recuentos bajos de CD4 o con enfermedad avanzada por VIH. Las infecciones que más a menudo se asocian con IRIS incluyen tuberculosis y otras enfermedades por micobacterias, criptococosis, infecciones por virus de la hepatitis y neumonía por *Pneumocystis*.

Fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por VIH

NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

La DNA polimerasa dependiente de RNA, también conocida como *transcriptasa inversa*, que es codificada por el VIH, convierte el RNA viral en DNA proviral que se incorpora en los cromosomas de las células hospedadoras. Los inhibidores disponibles de esta enzima son análogos nucleósidos o nucleótidos o inhibidores no nucleósidos (cuadro 59-1). Los nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) previenen las infecciones de células susceptibles pero no erradican los virus de las células que ya portan el DNA proviral. Casi todos los pacientes inician el tratamiento antirretroviral con

Cuadro 59-1

Fármacos antirretrovirales aprobados en Estados Unidos.

NOMBRE GENÉRICO	ABREVIATURA; NOMBRES QUÍMICOS
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa	
Zidovudina[a]	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina	ddI; didesoxiinosina
Estavudina	d4T; didehidrodesoxitimidina
Zalcitabina[c]	DDC; didesoxicitidina
Lamivudina[a]	3TC; didesoxitiacitidina
Abacavir[a]	ABC; ciclopropilami nopurinilciclopenteno
Tenofovir, disoproxilo[a]	TDF; fosfinil metoxipropiladenina (PMPA)
Emtricitabin[a]	FTC; fluorooxatiolanil citosina
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	
Nevirapina	NVP
Efavirenz[a]	EFV
Delavirdina	DLV
Etravirina	ETV
Inhibidores de la proteasa	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir[c]	APV
Lopinavir[b]	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
Inhibidores de la entrada	
Enfuvirtida	T-20
Maraviroc	MVC
Inhibidores de la integrasa	
Raltegravir	RAL

[a] Se dispone de varias preparaciones combinadas de dosis fijas: AZT + lamivudina; AZT + lamivudina + abacavir; abacavir + lamivudina; tenofovir + emtricitabina; tenofovir + efavirenz + emtricitabina.

[b] Lopinavir se encuentra disponible sólo como parte de una formulación de dosis fija con ritonavir.

[c] Ya no se comercializa en ninguna parte del mundo.

al menos un fármaco de esta clase. La figura 59-2 muestra el mecanismo de acción de los NRTI, lo que implica la fosforilación de la forma inhibidora activa por las células hospedadoras.

Todos los fármacos de esta clase, con excepción de uno, son nucleósidos que deben ser trifosforilados en la posición 5′ hidroxilo para ejercer su actividad. El tenofovir, como única excepción, es un análogo del monofosfato dinucleótido que requiere dos fosfatos adicionales para lograr su actividad plena. Este compuesto inhibe a los VIH-1 y VIH-2 y varios tienen un amplio espectro de actividad contra otros retrovirus de seres humanos y animales; la emtricitabina, lamivudina y tenofovir tienen actividad contra el virus de la hepatitis B (HBV) y el tenofovir también tiene actividad contra herpesvirus (capítulo 58).

La toxicidad selectiva de estos fármacos depende de su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa de VIH sin inhibir las DNA polimerasas de las células hospedadoras. Aunque los trifosfatos intracelulares de los fármacos tienen menor afinidad por la DNA polimerasa α y la DNA polimerasa β, algunos inhiben la DNA polimerasa γ, la cual es una enzima mitocondrial. Como resultado, las toxicidades importantes comunes a esta clase de fármacos son consecuencia de la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial. Estos efectos tóxicos incluyen anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. Complicaciones poco comunes pero potencialmente letales con estavudina, zidovudina y didanosina incluyen acidosis láctica con o sin hepatomegalia y esteatosis hepática. Los fármacos fosforilados como emtricitabina, lamivudina y tenofovir tienen baja afinidad por la DNA polimerasa γ y en gran medida carecen de efectos tóxicos mitocondriales.

En el cuadro 59-2 se resumen las propiedades farmacocinéticas de los NRTI aprobados para el tratamiento de la infección por VIH. Una característica farmacológica notable de estos fármacos es la eliminación de las formas difosfato o trifosfato de nucleósido intracelular, que son las formas activas. En términos generales, los anabolitos fosforilados se eliminan de las células de manera mucho más gradual en comparación con la eliminación del fármaco original del plasma. Como consecuencia, los NRTI disponibles se dosifican una o dos veces al día.

Estos fármacos no son sustratos importantes para las CYP hepáticas. Las interacciones farmacocinéticas que afectan al tenofovir e inhibidores de la proteasa probablemente pueden explicarse por la inhibición de los transportadores de fármacos OATP (capítulo 5). El alto nivel de resistencia a los NRTI, en especial a análogos de la timidina, ocurre con lentitud en comparación con los inhibidores de la proteasa de primera generación que no pertenecen a los NRTI.

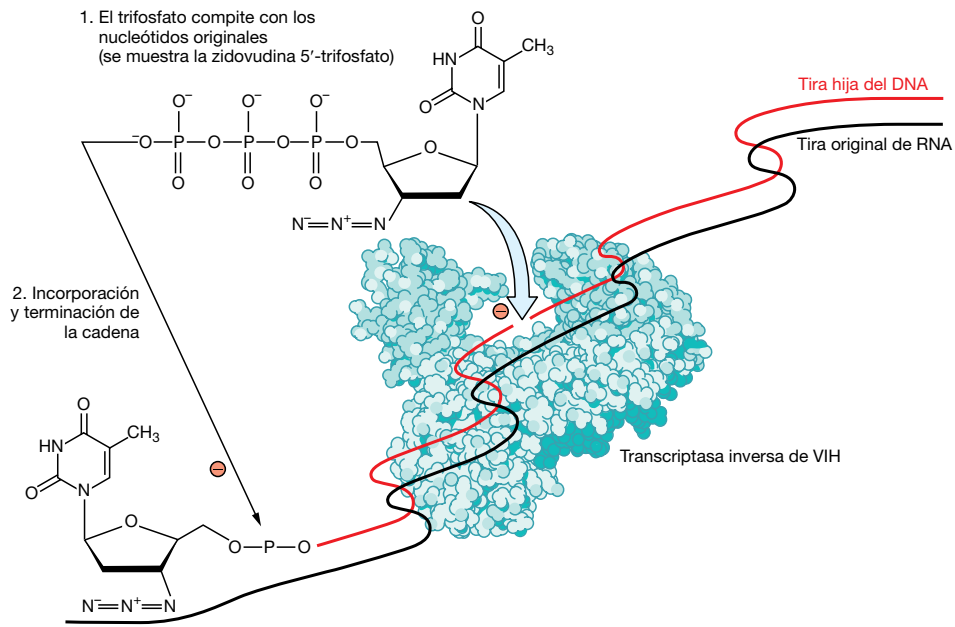


Figura 59-2 *Mecanismos de los inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos/nucleótidos (NRTI).* Se ilustra la zidovudina; en el cuadro 59-1 se enumeran otros fármacos de la clase de los NRTI. Los análogos nucleósidos y nucleótidos deben penetrar la célula y ser fosforilados para generar sustratos sintéticos para la transcriptasa inversa. Los análogos completamente fosforilados antagonizan la replicación del genoma viral al ocasionar inhibición competitiva de la incorporación de los nucleótidos originales y la terminación de la elongación del DNA proviral naciente por la falta de un grupo 3′-hidroxilo.

Cuadro 59-2

Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.[a]

PARÁMETRO	AZT	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA[b]	DIDANOSINA[c]	ABACAVIR	TENOFOVIR	EMTRICITABINA
Biodisponibilidad oral, %	64	86 a 87	86	42	83	25	93
Efecto de los alimentos en el área bajo la curva	↓24% (rica en grasa)	↔	↔	↓55% (acidez)	↔	↑40% (rica en grasa)	↔
Semivida plasmática de eliminación, horas	1.0	5 a 7	1.1 a 1.4	1.5	0.8 a 1.5	14 a 17	10
Semivida intracelular, eliminación del trifosfato, horas	3 a 4	12 a 18	3.5	25 a 40	21	10 a 50	39
Unión a proteínas plasmáticas, %	20 a 38	< 35	< 5	< 5	50	< 8	< 4
Metabolismo, %	60 a 80 (glucuronidación)	< 36	ND	50 (metabolismo de purina)	> 80 (deshidrogenación y glucuronidación)	ND	13
Excreción renal del fármaco original, %	14	71	39	18 a 36	< 5	70 a 80	86

AUC, área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo; $t_{½}$, semivida de eliminación; ↑, incremento; ↓ disminución; ↔, sin efecto; ND, no determinado.

[a] Cifras medias reportadas en adultos con función hepática y renal normales.

[b] Parámetros reportados para las preparaciones de estavudina en cápsula.

[c] Parámetros reportados para las preparaciones de didanosina en tabletas masticables.

Puede ocurrir resistencia intensa y con rapidez con lamivudina y emtricitabina. Es común la resistencia cruzada, pero a menudo se limita a fármacos con estructura química similar. Varios análogos nucleósidos tienen perfiles favorables de seguridad y tolerabilidad y son útiles para suprimir el surgimiento de aislados de VIH resistentes a fármacos más potentes en regímenes combinados.

ZIDOVUDINA. La zidovudina (AZT) es un análogo sintético de la timidina (véase la estructura en la figura 59-2) con potente actividad contra un amplio espectro de retrovirus, lo que incluye VIH-1, VIH-2 y virus linfotrófico de los linfocitos T humanos (HTLV) I y II. La zidovudina tiene actividad en líneas celulares linfoblásticas y monocíticas pero no tiene impacto en las células que ya han sido infectadas con VIH. La AZT parece tener más actividad en linfocitos T activados que en reposo, porque la enzima fosforilante, la timidina cinasa, es específica de la fase S. La FDA aprobó el tratamiento con AZT para adultos y niños con infección por VIH y para la prevención de la transmisión de la madre al feto; también se recomienda para la profilaxis después de la exposición en trabajadores sanitarios expuestos a VIH. La AZT se comercializa en tabletas orales, cápsulas y solución así como en solución para inyección intravenosa. Se encuentra disponible en tabletas combinadas con lamivudina o con lamivudina y abacavir.

MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La AZT intracelular sufre fosforilación a AZT 5′-trifosfato. La AZT 5′-trifosfato termina la elongación del DNA pilonidal porque se incorpora al DNA naciente por acción de la transcriptasa inversa, pero carecen de un grupo 3′-hidroxilo. El monofosfato produce inhibición competitiva de la timidilato cinasa celular y esto puede reducir la cantidad de trifosfato de timidina intracelular. La AZT 5′-trifosfato produce inhibición celular débil de la DNA polimerasa α pero es un inhibidor más potente de la polimerasa γ mitocondrial. Como la conversión de AZT 5′-monofosfato a difosfato es muy ineficaz, se acumulan altas concentraciones de monofosfato en el interior de la célula y pueden servir como un depósito precursor para la formación de trifosfato. Como consecuencia, existe poca correlación entre las concentraciones extracelulares del fármaco original y las concentraciones intracelulares de trifosfato; concentraciones plasmáticas más elevadas de AZT no incrementan de manera proporcional las concentraciones intracelulares de trifosfato.

La resistencia a la AZT se asocia con mutaciones al nivel de la transcriptasa inversa en los codones 41, 44, 67, 70, 210, 215 y 219. Estas mutaciones se conocen como mutaciones análogas de timidina (TAM, *thymidine analog mutations*) por su capacidad para conferir resistencia cruzada a otros análogos de la timidina, como la estavudina. La sustitución M184V en el gen de la transcriptasa inversa que se asocia con el uso de lamivudina o emtricitabina restablece la sensibilidad a la AZT. La combinación de AZT y lamivudina produce mayor supresión a largo plazo del RNA plasmático de VIH que la administración sólo de AZT.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La AZT se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 h. En el cuadro 59-2 se resume el perfil farmacocinético del fármaco, el cual no se altera de manera significativa durante el embarazo; las concentraciones farmacológicas en el recién nacido son similares a las de la madre. El fármaco original cruza la barrera hematoencefálica relativamente bien y también se puede detectar en leche del seno materno, semen y tejido fetal.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los pacientes que inician el tratamiento con AZT a menudo refieren fatiga, malestar general, mialgias, náusea, anorexia, cefalea e insomnio; estos síntomas suelen resolverse en unas cuantas semanas. En casi 90% de los pacientes suele observarse macrocitosis microcítica, pero no suele asociarse con anemia. La administración crónica de AZT se ha asociado con hiperpigmentación de las uñas. Puede ocurrir miopatía de los músculos estriados, la cual se asocia con disminución del DNA mitocondrial, más probablemente como consecuencia de la inhibición de la DNA polimerasa γ. La toxicidad hepática grave, con o sin esteatosis y acidosis láctica, es poco común pero puede ser letal.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La AZT no es un sustrato ni es inhibidor de los CYP. Sin embargo, el probenecid, fluconazol, atovacuona y ácido valproico pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ésta, tal vez a través de la inhibición de las glucuronosilo transferasas. La AZT puede causar supresión de la médula ósea y debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia o granulocitopenia preexistentes y en aquellos que toman otros fármacos que pueden suprimir la médula ósea. La estavudina y AZT compiten por la fosforilación intracelular y no deben utilizarse en forma simultánea.

ESTAVUDINA. La estavudina (d4T) es un análogo sintético de la timidina que tiene actividad *in vitro* contra VIH-1 y VIH-2. La estavudina se aprobó para su uso en adultos y niños infectados con VIH, incluidos recién nacidos.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La estavudina intracelular sufre fosforilación secuencial a estavudina 5′-trifosfato. Al igual que la AZT, la estavudina es más potente en células activadas, tal vez porque la timidina cinasa, que produce el monofosfato, es una enzima específica de la fase S. La resistencia de estavudina se observa más a menudo con mutaciones en los cordones de la transcriptasa inversa 41, 44, 67, 70, 210, 215 y 219, las cuales son

mutaciones que se asocian con resistencia a la AZT. Las mutaciones de resistencia para la estavudina parecen acumularse con lentitud. Después del tratamiento prolongado se ha reportado resistencia cruzada a múltiples análogos nucleósidos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se resumen los datos farmacocinéticos de la estavudina; ésta se absorbe bien y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 h; los alimentos no afectan su biodisponibilidad. El fármaco penetra bien en el líquido cefalorraquídeo, logrando concentraciones cercanas a 50% de las que se observan en el plasma. Las concentraciones placentarias de estavudina son casi de 50% en comparación con la AZT. El fármaco sufre secreción tubular activa y la eliminación renal corresponde a 40% del fármaco original; así, la dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto tóxico más común y grave de la estavudina es la neuropatía periférica. Aunque puede reflejar toxicidad mitocondrial, la estavudina es un inhibidor menos potente de la DNA polimerasa γ que la didanosina o zalcitabina, lo que sugiere que pueden existir otros mecanismos involucrados. La estavudina también se asocia con neuropatía motora progresiva que se caracteriza por debilidad y en algunos casos por insuficiencia respiratoria, similar a lo que ocurre con el síndrome de Guillain-Barré.

El uso de estavudina se acompaña de acidosis láctica y esteatosis hepática y podría ser más común cuando se combinan estavudina y didanosina. No hay incremento de la incidencia de pancreatitis aguda con el uso de estavudina, pero es más común cuando se combina la estavudina con didanosina en comparación a cuando se administra didanosina sola. De todos los análogos nucleósidos, el uso de estavudina se asocia con mayor emaciación grasa (*lipoatrofia*). Ya no se favorece tanto el uso de estavudina en los países desarrollados, principalmente a causa de este efecto tóxico.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La estavudina se elimina principalmente por vía renal y no sufre interacciones farmacológicas metabólicas. La incidencia y gravedad de la neuropatía periférica puede incrementarse cuando se combinan estavudina con otros fármacos que producen neuropatía; así, deben evitarse fármacos como el etambutol, isoniazida, difenilhidantoinato y vincristina. La combinación de estavudina con didanosina ocasiona incrementar el riesgo y gravedad de la neuropatía periférica y la posibilidad de pancreatitis letal; por tanto, *estos dos fármacos no deben utilizarse en combinación.* La estavudina y AZT compiten por la fosforilación intracelular y no deben utilizarse en forma simultánea.

LAMIVUDINA. La lamivudina es un análogo de la citidina inhibidor de la transcriptasa inversa que tiene actividad contra VIH-1, VIH-2 y HPV. Se ha aprobado el uso de lamivudina para adultos y niños ≥ 3 meses de edad con VIH. La lamivudina ha sido eficaz en combinación con otros fármacos antirretrovirales para tratar pacientes sin tratamiento previo y pacientes que ya han recibido el mismo, y es un componente común del tratamiento, dada su seguridad, conveniencia y eficacia. La lamivudina se ha aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La lamivudina penetra las células por difusión pasiva y sufre fosforilación secuencial a lamivudina 5′-trifosfato, que es el anabolito activo. La lamivudina tiene baja afinidad por las DNA polimerasa humanas, lo que explica su baja toxicidad para el hospedador. Ocurre resistencia de gran intensidad a la lamivudina con las sustituciones de un solo aminoácido, M184V o M184I. Estas mutaciones pueden reducir la sensibilidad *in vitro* a la lamivudina hasta en 1 000 veces. La mutación M184V restablece la susceptibilidad a la AZT en casos de VIH resistente a AZT y restablece parcialmente la susceptibilidad a tenofovir en individuos resistentes a dicho fármaco y que portan la mutación K65R. Este efecto puede contribuir a los beneficios virológicos sostenidos de la combinación de AZT con lamivudina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se resumen los parámetros farmacocinéticos para la lamivudina. Ésta se secreta principalmente sin cambios en la orina; se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min. La lamivudina cruza libremente la placenta hacia la circulación fetal.

EFECTOS SECUNDARIOS. La lamivudina es uno de los fármacos antirretrovirales menos tóxicos. Se han reportado casos de neutropenia, cefalea y náusea con dosis superiores a las recomendadas. Se ha reportado pancreatitis en pacientes en edad pediátrica.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como la lamivudina tiene actividad contra HBV, está indicado tener precaución cuando se utilice este fármaco en pacientes coinfectados con HBV o en áreas donde la HBV es endémica: la interrupción de la lamivudina puede acompañarse de un rebote en la replicación de HBV y exacerbación de la hepatitis.

ABACAVIR. El abacavir es un análogo sintético de purinas, que se aprobó para el tratamiento de la infección por VIH-1 en combinación con otros fármacos antirretrovirales. El abacavir se encuentra disponible en combinación con AZT y lamivudina para dosificación cada 12 h y en combinación con lamivudina

para su administración una vez al día. Se ha aprobado el uso de abacavir en pacientes adultos y pediátricos ≥ 3 meses de edad, con posología de estos últimos basada en el peso corporal.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El abacavir es el único antirretroviral aprobado que tiene actividad como análogo de guanosina. Sufre fosforilación secuencial en la célula del hospedador a carbovir 5′-trifosfato, que termina la elongación del DNA proviral porque se incorpora al DNA naciente por acción de la transcriptasa inversa, pero carece de un grupo 3′-hidroxilo. La resistencia clínica al abacavir se asocia con cuatro sustituciones específicas: K65R, L74V, Y115F y M184V. En combinación, estas sustituciones pueden reducir la susceptibilidad hasta en 10 veces. K65R confiere resistencia cruzada a todos los nucleósidos con excepción de la AZT. Una vía alternativa para la resistencia al abacavir implica mutaciones en los codones 41, 210 y 215.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se resumen los parámetros farmacocinéticos para el abacavir. La presencia de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral del fármaco. El abacavir no es sustrato o un inhibidor de los CYP. La razón de área bajo la curva de líquido cefalorraquídeo/plasma es cercana a 0.3.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto secundario más importante del abacavir es un síndrome de hipersensibilidad singular y potencialmente letal que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales; exantema maculopapular leve, malestar o fatiga. Síntomas respiratorios (tos, faringitis, disnea); síntomas musculoesqueléticos, cefalea y parestesias. La presencia simultánea de fiebre, dolor abdominal y exantema en las seis semanas siguientes al inicio del abacavir permite el diagnóstico y requiere de la interrupción inmediata del fármaco. *Nunca debe reiniciarse la administración de abacavir después de que se ha interrumpido por un caso de hipersensibilidad*. El síndrome de hipersensibilidad (que se observa en 2 a 9% de los pacientes) es consecuencia de una respuesta inmunitaria mediada por mecanismos genéticos y que está relacionada con el locus *HLA-B*5701* y el alelo M493T en el locus de golpe de calor *Hsp70-Hom*. Este último gen es implicado en la presentación de antígenos y este haplotipo se asocia con liberación aberrante del factor de necrosis tumoral α después de la exposición de linfocitos humanos al abacavir *ex vivo*.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. El abacavir no se asocia con interacciones farmacocinéticas significativas. Sin embargo, una gran dosis de etanol (0.7 g/kg) incrementa el área bajo la curva plasmática de abacavir en 41% y prolonga la semivida de eliminación en 26%, tal vez por la competencia con la alcohol deshidrogenasa, que produce el metabolito dehidro de este fármaco (cuadro 59-2).

TENOFOVIR. El disoproxilo de tenofovir es un derivado de la adenosina 5′-monofosfato que carece de un anillo de ribosa completo; es el único dinucleótido análogo comercializado a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH. El tenofovir se encuentra disponible en forma del profármaco disoproxilo, lo que mejora sustancialmente la absorción oral. Tiene actividad contra VIH-1, VIH-2 y HBV. El tenofovir ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH en adultos en combinación con otros fármacos antirretrovirales y para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. El disoproxilo de tenofovir se hidroliza con rapidez a tenofovir, el cual se fosforila por acción de las cinasa celulares a su metabolito activo, difosfato de tenofovir (que en realidad es un trifosfato: el fármaco original es un monofosfato). El difosfato de tenofovir es un inhibidor competitivo de las transcriptasas inversas virales y se incorpora en el DNA del VIH para causar la terminación de la cadena, por la ausencia de un anillo de ribosa. Aunque el difosfato de tenofovir tiene actividad de amplio espectro contra las DNA polimerasas, tiene afinidad baja por las DNA polimerasas α, β y γ de seres humanos, la cual es la base para su toxicidad selectiva.

Ocurre resistencia específica con la sustitución K65R, lo que se ha asociado con falla clínica de los regímenes que contienen tenofovir. La sensibilidad y eficacia antiviral del tenofovir también se ha reducido en pacientes que poseen aislados de VIH con alto nivel de resistencia a AZT o estavudina. La mutación M184V que se asocia con resistencia a lamivudina o emtricitabina restablece parcialmente la susceptibilidad en individuos con VIH resistente al tenofovir y que portan la mutación K65R.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se muestran los datos farmacocinéticos para el tenofovir. Después de una dosis intravenosa, se recupera 70 a 80% del fármaco sin cambios en la orina; así, la dosis debe disminuirse en individuos con insuficiencia renal. No se sabe que el tenofovir induzca o inhiba a los CYP hepáticos.

EFECTOS INDESEADOS. En términos generales el tenofovir es bien tolerado, con pocos efectos secundarios significativos reportados, con excepción de flatulencia. Se han reportado episodios poco comunes como insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi y este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con nefropatía preexistente. El uso de tenofovir se asocia con una reducción pequeña en la depuración de creatinina calculada después de meses de tratamiento en algunos pacientes; como debe disminuirse la dosis en casos de insuficiencia renal, debe vigilarse con regularidad la función renal (creatinina y fósforo). Como el tenofovir tiene actividad contra HBV, se recomienda

precaución cuando se utilice este fármaco en pacientes coinfectados con HBV; la interrupción del tenofovir puede acompañarse de un rebote en la replicación de HBV y exacerbación de la hepatitis. El tenofovir puede incrementar el área bajo la curva de didanosina y probablemente no deban utilizarse estos fármacos en combinación.

EMTRICITABINA. La emtricitabina es un análogo de la citidina que tiene relación química con la lamivudina y que comparte muchas de sus propiedades. Tiene actividad contra VIH-1, VIH-2 y HBV. El fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH en adultos en combinación con otros antirretrovirales y se encuentra disponible en combinación con tenofovir, con o sin efavirenz.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La emtricitabina penetra la célula por difusión pasiva y sufre fosforilación secuencial a su metabolito activo, emtricitabina 5′-trifosfato. Ocurre resistencia de gran intensidad a la emtricitabina con las mismas mutaciones que afectan a la lamivudina (sobre todo M184V), aunque esto parece ocurrir con menos frecuencia con la emtricitabina. La mutación M184V restablece la sensibilidad a la AZT y en individuos con VIH resistente a la AZT restablece de manera parcial la sensibilidad al tenofovir en individuos con VIH resistente a tenofovir que portan la mutación K65R. La misma mutación confiere resistencia a la emtricitabina y a la lamivudina, otro análogo de la citidina, así como a didanosina, estavudina y abacavir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se resumen los datos farmacocinéticos de la emtricitabina. El fármaco se administra por vía oral, se absorbe bien y con rapidez; puede tomarse con o sin alimentos. Se secreta principalmente sin cambios en la orina, y por tanto la dosis debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.

EFECTOS SECUNDARIOS. La emtricitabina es uno de los fármacos antirretrovirales menos tóxicos y tiene pocos efectos secundarios significativos. La exposición prolongada se ha asociado con hiperpigmentación de la piel, en especial en áreas expuestas al sol. Como la emtricitabina tiene actividad *in vitro* contra HBV, se recomienda precaución cuando se utilice este fármaco en pacientes coinfectados con HBV y en regiones con elevada seroprevalencia para HBV.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La emtricitabina no se metaboliza en grado significativo a través de los CYP y no es susceptible a interacciones farmacológicas conocidas.

DIDANOSINA. La didanosina (2′,3′-didesoxiinosina: ddI) es un análogo nucleósido de purina que tiene actividad contra VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus, incluido HTLV-1. El fármaco se aprobó por la FDA para adultos y niños con infección con VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. El fármaco ya no se prescribe en países desarrollados por la disponibilidad de fármacos con menor toxicidad.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA. La didanosina penetra en las células a través de un transportador de nucleósidos y sufre fosforilación secuencial por enzimas celulares a trifosfato, el anabolito activo que funciona como análogo de la adenosina con acción antiviral. La resistencia a la didanosina se asocia con mutaciones en la transcriptasa inversa en los codones 65 y 74. La sustitución L74V, que reduce la susceptibilidad en cinco a 26 veces *in vitro* se observa más a menudo en pacientes que no responden al tratamiento con didanosina. Otras mutaciones de los análogos de nucleósidos, incluidas TAM, pueden contribuir a la resistencia a la didanosina, incluso aunque el fármaco no parezca elegir estas mutaciones *de novo*. La inserción de mutaciones de la transcriptasa inversa en el codón 69 produce resistencia cruzada en todos los análogos nucleósidos actuales, incluida la didanosina.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-2 se resumen algunos parámetros farmacocinéticos importantes para la didanosina. El fármaco tiene labilidad en medio ácido y por tanto se administra con un amortiguador antiácido. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de la didanosina. Todas las formulaciones de ésta deben administrarse al menos 30 min antes o 2 h después de consumir alimentos. Esto complica el esquema de dosificación de la didanosina en combinación con otros fármacos antirretrovirales que deben administrarse con los alimentos, como ocurre en el caso de la mayor parte de los inhibidores de la proteasa de VIH. La didanosina se excreta por filtración glomerular y por secreción tubular; por tanto, las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

EFECTOS INDESEADOS. Los efectos tóxicos más graves relacionados con didanosina incluyen neuropatía periférica y pancreatitis, los cuales parecen ser consecuencia de la toxicidad mitocondrial. La didanosina debe evitarse en pacientes con antecedente de pancreatitis o neuropatía. Los pacientes refieren dolor, parestesias y hormigueo en las extremidades afectadas. Si el fármaco se interrumpe tan pronto como aparecen los síntomas, la neuropatía podría mejorar o desaparecer. Sin embargo, puede ocurrir neuropatía irreversible con el uso continuo. También se han reportado cambios en la retina y neuritis óptica. La administración simultánea de otros fármacos que causan pancreatitis o neuropatía (p. ej., estavudina) también incrementa el riesgo y gravedad de los síntomas. Debe evitarse el uso de fármacos como etambutol, isoniazida, vincristina, cisplatino y pentamidina. Rara vez ocurre toxicidad hepática grave, pero puede ser letal. Otros efectos secundarios reportados incluyen incremento de las transaminasas hepáticas, cefalea, hiperuricemia asintomática e hipertensión portal.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Los fármacos amortiguadores incluidos en las preparaciones de didanosina pueden interferir con la biodisponibilidad de algunos fármacos administrados de manera simultánea, por alteración del pH o por quelación con cationes en el amortiguador. Por ejemplo, la didanosina reduce en gran medida el área bajo la curva de ciprofloxacina e indinavir; también disminuyen las concentraciones de cetoconazol e itraconazol, cuya absorción depende del pH. Estas interacciones por lo general pueden evitarse al separar la administración de didanosina de la de otros fármacos con al menos 2 h después o 6 h antes del fármaco con el que interactúa. Las preparaciones con cubierta entérica de didanosina no alteran la absorción de ciprofloxacina o indinavir. La didanosina se excreta por vía renal y comparten mecanismos de excreción renal lo que constituye la base para las interacciones con ganciclovir, alopurinol y tenofovir administrados por vía oral. La metadona disminuye el área bajo la curva de didanosina en casi 60 por ciento.

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI)

Los NNRTI incluyen diversos sustratos químicos que se unen a una cavidad hidrófoba en la subunidad p66 de la transcriptasa inversa de VIH-1, en un sitio distante del sitio activo (figura 59-3). Estos compuestos inducen un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la enzima que reduce en gran medida su actividad y de esta forma actúan como inhibidores no competitivos. Como el sitio de unión para los NNRTI es específico para una cepa viral, los fármacos aprobados tienen actividad contra VIH-1 pero no contra VIH-2 u otros retrovirus y no deben utilizarse en el tratamiento de las infecciones por VIH-2. Estos compuestos no tienen actividad contra la DNA polimerasa de las células del hospedador. Los cuatro NNRTI aprobados son nevirapina, efavirenz, etravirina y delavirdina. En el cuadro 59-3 se resumen sus propiedades farmacocinéticas.

Los fármacos en esta clase comparten varias propiedades. Todos los NNRTI aprobados se eliminan del organismo por metabolismo hepático. El efavirenz, la etravirina y la nevirapina son inductores moderadamente potentes como las enzimas que metabolizan fármacos en el hígado, incluyendo CYP3A4; la delavirdina es principalmente un inhibidor de CYP3A4. Las interacciones farmacocinéticas son una consideración importante con esta clase de compuestos. Todos los NNRTI con excepción de la etravirina son susceptibles a resistencia farmacológica de gran intensidad causada por cambios en un solo aminoácido en la cavidad de unión de los NNRTI (por lo general en los codones 103 o 181). La exposición a incluso una dosis de nevirapina en ausencia de otros fármacos antirretrovirales se asocia con resistencia por mutación en hasta una tercera parte de los pacientes. *Estos fármacos son muy potentes y eficaces, pero deben combinarse con al menos otros dos fármacos activos con el fin de evitar la resistencia*.

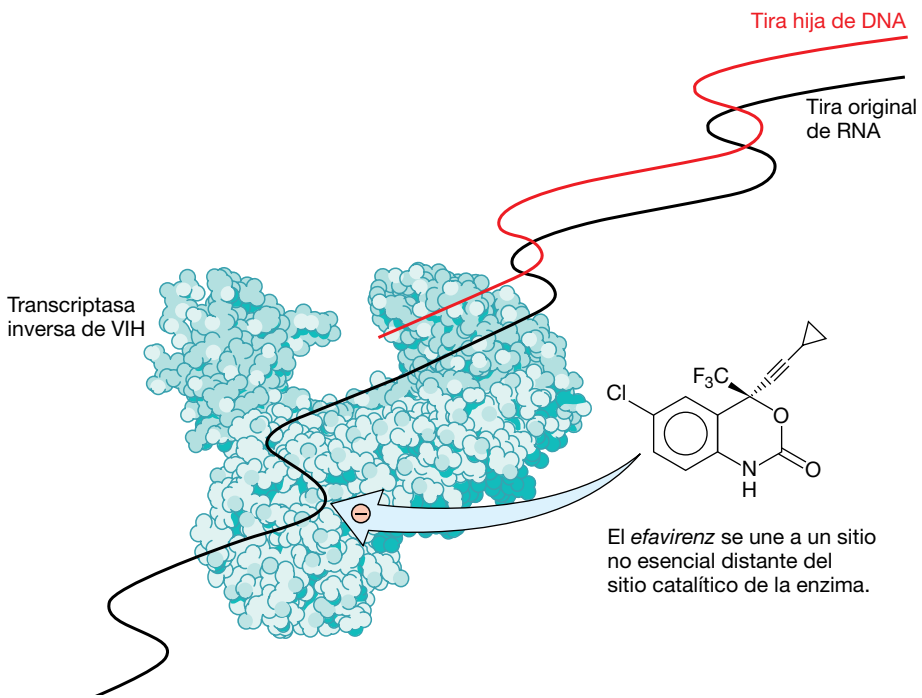


Figura 59-3 *Mecanismo de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI).*

Cuadro 59-3

Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.[a]

PARÁMETRO	NEVIRAPINA[b]	EFAVIRENZ[b]	ETRAVIRINA
Biodisponibilidad oral, %	90 a 93	50	NR
Efectos de los alimentos en *AUC*	↔	↑17 a 28%	↑33 a 102%
Semivida plasmática de eliminación, h	25 a 30	40 a 55	41
Unión a proteínas plasmáticas, %	60	99	99.9
Metabolismo a través de CYP	3A4 > 2B6	2B6 > 3A4	3A4, 2C9, 2C19, UGT
Excreción renal del fármaco original, %	< 3	< 3	1%
Autoinducción del metabolismo	Sí	Sí	NR
Inhibición por CYP3A	No	Sí	No

AUC, área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo; ↑, incremento; ↓ disminución; ↔, sin efecto; NR, no reportado; CYP, citocromo P-450; UGT, UDP-glucuronosil transferasa.

[a] *Cifras medias reportadas en adultos con función hepática y renal normales.*

[b] *Cifras en estado de equilibrio después de varias dosis orales.*

El uso de efavirenz con nevirapina en combinación con otros fármacos antirretrovirales se asocia con supresión favorable a largo plazo de la viremia e incremento en los recuentos de linfocitos CD4+. El efavirenz es un componente común de los primeros regímenes para tratamiento en pacientes sin tratamiento previo por su conveniencia, tolerabilidad y potencia. Con frecuencia ocurren lesiones cutáneas con todos los NNRTI, por lo general durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Con la nevirapina, el efavirenz y la etravirina se han reportado casos poco comunes de síndrome de Stevens Johnson potencialmente letal. Se ha observado acumulación de grasa con el uso a largo plazo de otros NNRTI y el uso de nevirapina se ha asociado con casos de hepatitis letal.

NEVIRAPINA. La nevirapina es un NNRTI del grupo de las dipiridodiazepinonas con potente actividad contra VIH-1. El fármaco ha sido probado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. *La nevirapina nunca debe utilizarse como único fármaco o como una sola adición cuando ocurren fracasos terapéuticos con un régimen antiviral.* La nevirapina se ha aprobado para su uso en lactantes y niños ≥ 15 días de edad, con dosificación con base en el área de superficie corporal. En mujeres embarazadas infectadas con VIH se ha utilizado una dosis única de nevirapina a fin de evitar la transmisión de la madre al hijo.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-3 se resumen los datos farmacocinéticos para la nevirapina; ésta se absorbe bien y su biodisponibilidad no se altera por el consumo de alimentos o antiácidos. El fármaco cruza con facilidad la placenta y se ha encontrado en la leche materna. La nevirapina es un inductor moderado de CYP e induce su propio metabolismo. Para compensar esto, se recomienda que se inicie el fármaco con dosis de 200 mg cada 24 h por 14 días, con un incremento subsiguiente de la dosis a 200 mg cada 12 h si no ocurren reacciones secundarias.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto secundario más frecuente relacionado con la nevirapina es el exantema cutáneo (en casi 16% de los pacientes) y prurito. En la mayor parte de los pacientes el exantema se resuelve con la continuación del tratamiento; la administración de glucocorticoides puede causar una lesión cutánea más grave. Es poco común la aparición de síndrome de Stevens-Johnson que pueda poner en riesgo la vida, pero ocurre hasta en 0.3% de los individuos que reciben el fármaco. La hepatitis clínica ocurre hasta en 1% de los pacientes. La hepatitis grave y letal se ha asociado con el uso de nevirapina y ésta puede ser más común en mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm^3, en especial durante el embarazo. Otros efectos secundarios reportados incluyen fiebre, fatiga, cefalea, somnolencia y náusea.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como la nevirapina induce al CYP3A4, este fármaco puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 administrados en forma simultánea. Se ha reportado abstinencia de metadona en pacientes que reciben nevirapina, tal vez como consecuencia del incremento de la depuración de metadona. Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y noretindrona disminuyen en 20% con la nevirapina; se recomiendan métodos alternativos de control anticonceptivo.

EFAVIRENZ. Este fármaco (cuya estructura se muestra en la figura 59-3) es un NNRTI con potente actividad contra VIH-1. El fármaco debe utilizarse sólo en combinación con otros fármacos eficaces y no

debe añadirse como único fármaco nuevo a un régimen con fracaso terapéutico. El efavirenz se utiliza ampliamente en países desarrollados por su conveniencia, eficacia y tolerabilidad a largo plazo. La formulación de efavirenz, tenofovir y emtricitabina en una tableta administrada una vez al día, es de especial aceptación. El efavirenz en combinación con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa permanece como el régimen preferido para pacientes sin tratamiento previo. El efavirenz puede combinarse con seguridad con rifampicina y utilizarse en pacientes que reciben tratamiento por tuberculosis. Se ha aprobado para adultos y pacientes pediátricos ≥ 3 años de edad y peso de al menos 10 kg.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-3 se resumen los datos farmacocinéticos para el efavirenz; éste se absorbe bien del tubo digestivo, pero disminuye su absorción conforme se incrementa la dosis. La biodisponibilidad (área bajo la curva) se incrementa en 22% con una comida rica en grasa. El efavirenz se une a las proteínas plasmáticas en más de 99% y, como consecuencia, tiene una razón entre las concentraciones en líquido cefalorraquídeo/plasma de 0.01. El fármaco debe tomarse al inicio con el estómago vacío al ir a la cama por las noches para reducir los efectos secundarios; se elimina principalmente a través de CYP2B6 y en menor grado, a través de CYP3A4. El fármaco original no se excreta por vía renal en grado significativo. Su larga semivida de eliminación permite la dosificación una vez al día.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios más importantes con efavirenz afectan al sistema nervioso central. Hasta 53% de los pacientes reporta algunos efectos secundarios psiquiátricos o del SNC, pero menos de 5% de los pacientes interrumpe el fármaco por esta razón. Los pacientes a menudo reportan mareo, alteración de la concentración, disforia, sueños vívidos o perturbadores e insomnio. Los efectos secundarios sobre el SNC por lo general se tornan más tolerables y se resuelven en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Con efavirenz a menudo ocurren lesiones cutáneas (27% de los casos), por lo general en las primeras semanas de tratamiento que ceden en forma espontánea y rara vez requieren la interrupción del fármaco. Las erupciones cutáneas que ponen en riesgo la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson son poco comunes. Otros efectos secundarios reportados incluyen cefalea, incremento de las concentraciones de transaminasas hepáticas y aumento de las concentraciones séricas de colesterol. El efavirenz es el único fármaco antirretroviral que es teratógeno sin duda alguna en primates. *Las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos dos métodos de control anticonceptivo y evitar el embarazo mientras toman efavirenz*.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. El efavirenz es un inductor moderado de las enzimas hepáticas, en especial de CYP3A4, pero también es un inhibidor débil a moderado de CYP. El efavirenz disminuye las concentraciones de fenobarbital, difenilhidantoinato y carbamazepina; se reduce el área bajo la curva de metadona en 33 a 66% en estado de equilibrio. El efavirenz reduce el área bajo la curva de rifabutina en 38% en promedio. El efavirenz tiene un efecto variable en los inhibidores de la corteza de VIH: se reducen las concentraciones de indinavir, saquinavir y amprenavir; se incrementan las concentraciones de ritonavir y nelfinavir. Es de esperarse que los fármacos que inducen los CYP 2B6 o 3A4 (p. ej., fenobarbital, difenilhidantoinato y carbamazepina) incrementen la depuración de efavirenz y deben evitarse.

ETRAVIRINA. Es un NNRTI del grupo de las diarilpirimidinas que tiene actividad contra VIH-1. La etravirina es singular por su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa que es resistente a otros NNRTI. El fármaco parece tener una flexibilidad conformacional y posicional en la cavidad de unión de los otros NNRTI que permite que inhiba la función de la transcriptasa inversa de VIH-1 en presencia de mutaciones comunes de resistencia a NNRTI. La etravirina se ha aprobado para su uso en el tratamiento de pacientes adultos infectados con VIH con tratamiento previo. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con otros NNRTI no deben recibir etravirina más NRTI solos. La etravirina no se ha aprobado para su uso en población pediátrica.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-3 se resumen los datos farmacocinéticos para la etravirina. Los alimentos incrementan el área bajo la curva de este fármaco en 50% y se recomienda su administración con los alimentos. Los metabolitos metilo y dimetilo-hidroxilado se producen en el hígado principalmente por las CYP 3A4, 2C9 y 2C19, y corresponde a la mayor parte de la eliminación de este fármaco. No se detecta fármaco sin cambios en la orina.

EFECTOS INDESEADOS. El único efecto secundario notable con la etravirina es el exantema cutáneo (17% en comparación con 9% con placebo), que por lo general ocurre unas pocas semanas después del inicio del tratamiento y que se resuelve en uno a tres días. Se han reportado lesiones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La etravirina es un inductor de CYP3A4 y de las glucuronosil transferasas y es inhibidor de la CYP 2C9 y 2C19 y por tanto puede participar en diversas interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. La etravirina puede combinarse con darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y saquinavir/ritonavir sin la necesidad de ajuste de la dosis. Debe duplicarse la dosis de maraviroc cuando estos fármacos se combinan. La etravirina no debe administrarse con tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir en ausencia

de una mejor información para guiar la posología. La etravirina no debe combinarse con efavirenz, nevirapina o delavirdina. A diferencia de otros NNRTI, la etravirina no parece alterar la eliminación de la metadona.

DELAVIRDINA

La delavirdina es un NNRTI bisheteroarilpiperazina que produce inhibición selectiva de VIH-1. Este fármaco comparte mutaciones de resistencia con efavirenz y nevirapina. La delavirdina se absorbe bien, en especial con un pH < 2. Los antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 de histamina, inhibidores de la bomba de protones y la aclorhidria pueden disminuir la absorción. El fármaco puede administrarse sin tomar en consideración el consumo de alimentos. La eliminación de delavirdina ocurre principalmente a través del metabolismo oxidativo por medio de CYP3A4, con recuperación de < 5% de la dosis sin cambios en la orina. Con la dosis recomendada de 400 mg tres veces al día, la semivida de eliminación es de 5.8 horas.

El efecto secundario más común con la delavirdina es el exantema (18 a 36%), por lo general en las primeras semanas de tratamiento y a menudo se resuelve pese al tratamiento continuo. La dermatitis grave, incluido el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, son trastornos poco comunes. Se han reportado incremento de las transaminasas hepáticas e insuficiencia hepática, así como neutropenia (poco común). La delavirdina es sustrato e inhibidor de CYP3A4 y puede alterar el metabolismo de otros sustratos de CYP3A4. La delavirdina incrementa las concentraciones plasmáticas de la mayor parte de los inhibidores de la corteza de VIH.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE VIH

Los inhibidores de la proteasa (PI) de VIH son compuestos químicos similares a péptidos que producen inhibición competitiva de la aspartil proteasa viral (figura 59-4). Esta proteasa es un homodímero que consiste de dos monómeros de 99 aminoácidos; cada monómero contribuye con un residuo de ácido aspártico que es esencial para la catálisis. El sitio de desdoblamiento preferido para esta enzima son los residuos de prolina del extremo amino terminal, en especial entre la fenil alanina y prolina. Las aspartil proteasas humanas (p. ej., renina, pepsina, gastricsina y catepsinas D y E) contienen sólo una cadena polipeptídica y no sufren inhibición significativa por las PI de VIH.

En el cuadro 59-4 se resumen los datos farmacocinéticos para los fármacos de este grupo. La eliminación ocurre principalmente a través del metabolismo oxidativo hepático. Todos con excepción del raltegravir se metabolizan de forma predominante a través de CYP3A4 (el principal metabolito del nelfinavir se elimina por acción de CYP3A4). Todos los inhibidores de la proteasa de VIH aprobados tienen la posibilidad de interacciones farmacológicas. La mayor parte de ellos inhiben CYP3A4 con las concentraciones alcanzadas en la clínica, aunque la magnitud de la inhibición varía en gran medida, siendo con mucho más intensas con ritonavir. Hoy en día es una práctica común combinar los inhibidores de la proteasa de VIH con dosis bajas de ritonavir para tomar ventaja de la notable capacidad del fármaco de inhibir el metabolismo de CYP3A4. Dosis de 100 o 200 mg una o dos veces al día suelen ser suficientes para inhibir CYP3A4 e incrementar la concentración de los sustratos de CYP3A4 que se administran hoy en día. El incremento del perfil farmacocinético de los inhibidores de la proteasa de VIH administrados con ritonavir reflejan la inhibición de la eliminación de primer paso y de la circulación general, lo que ocasiona mejor biodisponibilidad y semivida de eliminación más prolongada de los fármacos administrados de forma simultánea. Esto permite la reducción de la dosis de fármacos y de la frecuencia de dosificación, al tiempo que se incrementan las concentraciones sistémicas. La combinación de darunavir, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir con ritonavir se han aprobado para su administración una vez al día.

La mayor parte de los inhibidores de la proteasa de VIH son sustratos de una bomba de expulsión de glucoproteína P (P-gp) (capítulo 5). Estos fármacos por lo general tienen una menor penetración en el semen en comparación con los NRTI y NNRTI. Los inhibidores de la proteasa de VIH tienen una mayor variabilidad interindividual que puede reflejar la actividad diferencial de los CYP hepáticos e intestinales. La velocidad a la cual el VIH desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa no combinados con otros antivirales se encuentra en una posición intermedia entre la de los análogos nucleósidos y NNRTI. Las mutaciones de resistencia inicial (primaria) en el sitio de actividad enzimática confieren una reducción de tres a cinco veces en la sensibilidad a la mayor parte de los fármacos; esto se continúa con mutaciones secundarias a menudo distantes de los sitios activos que compensan la reducción de la eficacia proteolítica. La acumulación de mutaciones de resistencia secundaria incrementa la probabilidad de resistencia cruzada con otros inhibidores de la proteasa.

Los efectos secundarios gastrointestinales comunes incluyen náusea, vómito y diarrea, aunque los síntomas se resuelven en las siguientes cuatro semanas al inicio del tratamiento. Con una actividad potente y perfiles de resistencia favorables, estos fármacos son componentes comunes de los regímenes para pacientes con tratamiento previo. Sin embargo, los beneficios biológicos de estos fármacos deben compararse contra los efectos tóxicos a corto y largo plazos, incluido el riesgo de resistencia a la insulina y lipodistrofia.

Cuadro 59-4

Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de la proteasa de VIH-1.[a]

PARÁMETRO	SAQUINAVIR[b]	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR[c]	ATAZANAVIR	TIPRANAVIR	DARUNAVIR
Biodisponibilidad (oral), %	13	60 a 65	> 60	20 a 80 (dependiente de la formulación y de los alimentos)	ND	ND	ND	ND	82
Efecto de los alimentos en *AUC*	↑570% (rica en grasa)	↓77% (rica en grasa)	↑13% (cápsula)	↑100 a 200%	↔	↑27% (consumo moderado de grasa)	↑70% (con bajo contenido de grasa)	↔	↑30%
Semivida plasmática, h	1 a 2	1.8	3 a 5	3.5 a 5	7.7	5 a 6	6.5-7.9	4.8 a 6.0	15
Unión a proteínas plasmáticas, %	98	60	98 a 99	> 98	90	98 a 99	86	99.9	95
Metabolismo a través de CYP	3A4	3A4	3A4 < 2D6	2C19 < 3A4	3A4	3A4	3A4	3A4	3A4
Autoinducción del metabolismo	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	ND
Excreción renal del fármaco original	< 3	9 a 12	3.5	1 a 2	1	< 3	7	0.5	8
Inhibición de CYP3A4	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++

AUC, área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo; ↑, incremento; ↓ disminución; ↔, sin efecto; NR, no reportado; CYP, citocromo P-450; ND, no determinado; +, débil; ++, moderado; +++, sustancial.

[a] Cifras medias reportadas en adultos con función hepática y renal normales.

[b] Parámetros reportados para la preparación de saquinavir en cápsulas de gel blando.

[c] Las cifras para lopinavir, tipranavir y darunavir reflejan la administración simultánea con ritonavir.

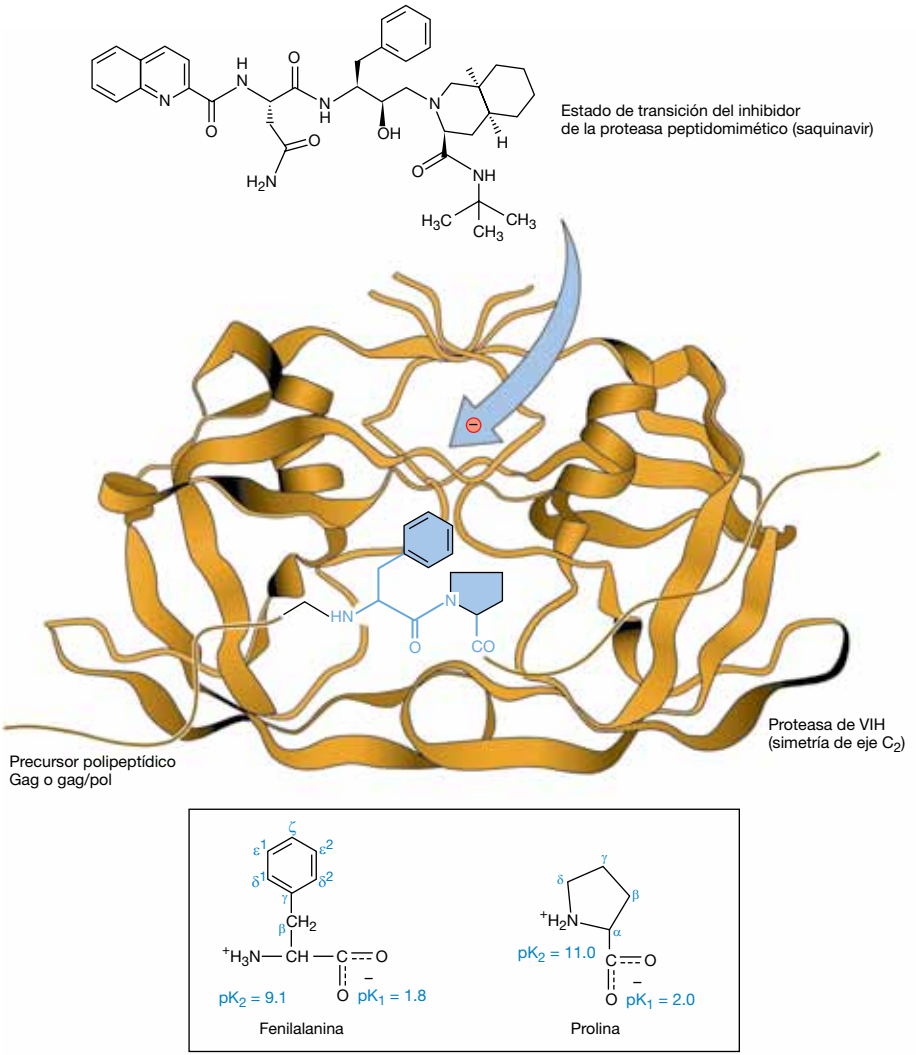


Figura 59-4 *Mecanismo de acción del saquinavir, un inhibidor de la proteasa de VIH.* Se muestra una secuencia peptídica de fenilalanina-prolina del fármaco que ejerce su efecto (*en color azul*) para la proteasa (*en color dorado*) con la estructura química de los aminoácidos originales (*en el recuadro inferior*) para hacer énfasis en la homología de la estructura en comparación con la del saquinavir (*en la porción superior*).

SAQUINAVIR. El saquinavir es un peptidomimético hidroxietilamina que inhibe la replicación de VIH-1 y VIH-2 (figura 59-4). Por lo general, para que ocurra resistencia intensa a los inhibidores de la proteasa de VIH es necesaria la acumulación de varias mutaciones de resistencia. El fármaco se encuentra disponible en forma de cápsulas de gelatina dura. Cuando se combina con ritonavir y análogos nucleósidos, el saquinavir produce reducciones de la carga viral comparables con otros regímenes con inhibidores de la proteasa de VIH.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. La biodisponibilidad oral fraccional es baja principalmente por el metabolismo de primer paso, de forma que el fármaco siempre debe suministrarse en combinación con ritonavir. Dosis bajas de ritonavir incrementan el área bajo la curva en estado de equilibrio del saquinavir en 20 a 30 veces. Las sustancias que inhiben la CYP3A4 intestinal, pero no hepática (p. ej., jugo de uva), pueden incrementar el área bajo la curva de saquinavir en casi tres veces.

EFECTOS INDESEADOS. Los efectos secundarios más frecuentes del saquinavir son gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea y molestias abdominales; la mayor parte de éstos son leves y de corta duración, aunque el uso a largo plazo se asocia con lipodistrofia.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La eliminación de saquinavir se incrementa por la inducción con CYP3A4. La administración simultánea de inductores de CYP3A4 como rifampicina, difenilhidantoinato o carbamazepina reduce las concentraciones de saquinavir y debe evitarse. El efecto de la nevirapina o efavirenz en el saquinavir pueden invertirse con la administración de ritonavir.

RITONAVIR. El ritonavir es un peptidomimético inhibidor de la proteasa de VIH diseñado para complementar el eje de simetría C_2 del sitio enzimático activo. Tiene actividad contra VIH-1 y VIH-2 (quizá ligeramente menor actividad contra VIH-2). Se utiliza principalmente como modificador farmacocinético (inhibidor de CYP3A4); no se sabe que las dosis bajas utilizadas con este propósito induzcan mutaciones de resistencia al ritonavir. El fármaco se utiliza rara vez como único inhibidor de la proteasa en regímenes combinados por su toxicidad gastrointestinal.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume su perfil farmacocinético. La variabilidad interindividual en su farmacocinética es elevada, con variabilidad que excede seis veces las concentraciones en pacientes que reciben 600 mg de ritonavir cada 12 horas en forma de cápsulas.

EFECTOS INDESEADOS. Los principales efectos secundarios de ritonavir son de tipo GI e incluyen náusea, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal y alteraciones del gusto que dependen de la dosis. La toxicidad GI puede reducirse si el fármaco se consume con los alimentos. Con dosis terapéuticas de 600 mg cada 12 h pueden ocurrir parestesias periféricas y peribucales. Estos efectos secundarios por lo general ceden en unas cuantas semanas después de iniciado el tratamiento. El ritonavir también causa elevaciones en el colesterol sérico total y triglicéridos, dependiente de la dosis, además de otros datos de lipodistrofia.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. El ritonavir es uno de los inhibidores más potentes conocidos de CYP3A4. Así que debe utilizarse con precaución en combinación con cualquier sustrato de CYP3A4 y no debe combinarse con fármacos que tienen un estrecho índice terapéutico como midazolam, criosonda, fentanilo y derivados de la ergotamina. El ritonavir es un inhibidor mixto, competitivo e irreversible de CYP3A4 y sus efectos pueden persistir por dos a tres días una vez que se ha suspendido la administración del fármaco. También es un inhibidor débil de CYP2D6. Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4 como rifampicina, pueden reducir las concentraciones de ritonavir y deben evitarse o bien, debe ajustarse la dosis. Las preparaciones de cápsula y solución de ritonavir contienen alcohol y no deben administrarse con disulfiram o metronidazol. El ritonavir es un inductor moderado de CYP3A4, de la glucuronosil S transferasa y tal vez de otras enzimas hepáticas y proteínas transportadoras de fármacos. La concentración de algunos fármacos debe disminuirse en presencia de ritonavir. El ritonavir reduce el área bajo la curva de etinilestradiol en casi 40% y deben utilizarse otras formas alternativas de anticoncepción.

Uso de ritonavir como inhibidor de CYP3A4. El ritonavir inhibe el metabolismo de todos los inhibidores de la proteasa de VIH actuales y con frecuencia se utiliza en combinación con la mayor parte de estos fármacos, con excepción de nelfinavir, con el fin de incrementar su perfil farmacocinético y permitir una reducción en la dosis y frecuencia de la misma, del fármaco administrado en forma simultánea. El ritonavir también supera los efectos nocivos de los alimentos en la biodisponibilidad de indinavir. Dosis bajas de ritonavir (100 o 200 mg una o dos veces al día) tienen la misma eficacia para inhibir CYP3A4 y son mucho mejor tolerados que la administración de 600 mg dos veces al día.

FOSAMPRENAVIR. Es un profármaco fosfonooxi de amprenavir con mayor solubilidad en agua y mejor biodisponibilidad oral. Es tan eficaz y en términos generales, mejor tolerado que la amprenavir y como consecuencia, ya no se comercializa este último. El fosamprenavir fármaco es activo contra VIH-1 y VIH-2; tiene beneficios biológicos a largo plazo en el tratamiento de pacientes con y sin tratamiento previo, con o sin ritonavir, en combinación con análogos nucleósidos. La administración dos veces al día de fosamprenavir/ritonavir produce resultados biológicos equivalentes a lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes con o sin tratamiento previo. El fosamprenavir está aprobado para su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento previo $\geq$ 2 años de edad y en pacientes con tratamiento previo $\geq$ 6 años de edad, a dosis de 30 mg/kg dos veces al día o 18 mg/kg más ritonavir en dosis de 3 mg/kg dos veces al día.

Ocurre mutación de resistencia primaria de amprenavir en el codón 50 de la proteasa de VIH. La resistencia primaria ocurre con menos frecuencia en el codón 84.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético del fosamprenavir. El profármaco fosforilado es 2 000 veces más hidrosoluble que la amprenavir. El fosamprenavir sufre desfosforilación con rapidez a amprenavir en la mucosa intestinal. Los alimentos no tienen efecto significativo en la farmacocinética del fosamprenavir.

EFECTOS INDESEADOS. Los efectos secundarios más comunes relacionados son de tipo gastrointestinal e incluyen diarrea, náusea y vómito. También se han reportado hiperglucemia, fatiga, parestesias y cefalea. El fosamprenavir puede producir erupciones cutáneas; los exantemas moderados a graves (hasta 8% de los individuos que reciben el fármaco) pueden ocurrir en las primeras dos semanas después de iniciar el tratamiento. El fosamprenavir tiene menos efectos secundarios en el perfil de lípidos plasmáticos en comparación con los regímenes basados en lopinavir.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Los inductores de la actividad de CYP3A4 hepática (p. ej., rifampicina y efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Como el amprenavir es inhibidor e inductor de CYP3A4, pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas que pueden ser impredecibles, en especial si el fármaco se administra sin ritonavir.

LOPINAVIR. Tiene similitud estructural con el ritonavir, pero es tres a 10 veces más potente contra VIH-1. Este fármaco es activo contra VIH-1 y VIH-2. El lopinavir se encuentra disponible sólo en combinación con dosis bajas de ritonavir como inhibidor de CYP3A4. El lopinavir tiene actividad antirretroviral comparable con la de otros potentes inhibidores de la proteasa de VIH y es mejor que el nelfinavir. El lopinavir tiene una actividad antirretroviral considerable y sostenida en pacientes que han presentado falla terapéutica a regímenes previos con inhibidores de la proteasa.

Los pacientes sin tratamiento previo que presentaron falla al primer régimen que contenía lopinavir por lo general no tienen mutaciones para inhibidores de la proteasa de VIH, pero pueden tener resistencia genética a otros fármacos en el régimen. Para pacientes con tratamiento previo, la acumulación de cuatro o más mutaciones de resistencia a inhibidores de la proteasa de VIH se acompaña de una menor probabilidad de supresión viral después de que se inició el lopinavir.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. La dosis en adultos de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg (dos tabletas) dos veces al día o de 800/200 mg (cuatro tabletas) una vez al día. El lopinavir/ritonavir no debe administrarse en dosis de una vez al día en pacientes con tratamiento previo con antivirales. Se ha aprobado el uso de la combinación de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos ≥ 14 días, con posología con base en el peso corporal o en el área de superficie corporal. La formulación pediátrica en tabletas se encuentra disponible para su uso en niños > 6 meses de edad. El lopinavir se absorbe con rapidez después de la administración oral. El alimento tiene mínimos efectos sobre la biodisponibilidad. Aunque las tabletas contienen lopinavir/ritonavir en proporciones fijas de 4:1, se ha observado que la tasa de concentración plasmática para estos dos fármacos después de la administración oral es de casi 20:1, lo que refleja la sensibilidad de lopinavir al efecto inhibidor del ritonavir sobre CYP3A4. Tanto el lopinavir como el ritonavir se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1 y tienen una baja penetración fraccional al líquido cefalorraquídeo y semen.

EFECTOS INDESEADOS. Los efectos secundarios más comunes reportados con la combinación de lopinavir/ritonavir son de tipo gastrointestinal: evacuaciones disminuidas de consistencia, diarrea, náusea y vómito. Las anomalías de laboratorio incluyen aumento de las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos. Es poco claro si estos efectos secundarios son ocasionados por ritonavir, por lopinavir o por ambos.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. La administración simultánea de fármacos que inducen CYP3A4, como rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lopinavir de forma considerable. La hierba de San Juan es el inductor mejor conocido de CYP3A4, que ocasiona reducción en las concentraciones de lopinavir y posiblemente pérdida de la eficacia antiviral. La administración simultánea de otros antirretrovirales que pueden inducir CYP3A4, incluido amprenavir, nevirapina o efavirenz puede requerir incremento de la dosis de lopinavir. La preparación líquida de lopinavir contiene 42% de etanol y no debe administrarse con disulfiram o metronidazol. El ritonavir también es un inductor moderado de CYP en la dosis empleada en la coformulación y puede disminuir las concentraciones de algunos fármacos administrados en forma simultánea (p. ej., anticonceptivos orales). No existen pruebas directas de que el lopinavir sea un inductor de CYP *in vivo*; sin embargo, las concentraciones de algunos fármacos administrados en forma simultánea (p. ej., amprenavir y difenilhidantoinato) son más bajas con la combinación de lopinavir/ritonavir de lo que sería de esperarse en comparación con dosis bajas de ritonavir.

ATAZANAVIR. El atazanavir es un inhibidor de la proteasa que es un azapéptido con actividad contra VIH-1 y VIH-2.

USOS TERAPÉUTICOS. En pacientes con tratamiento previo, la administración de 400 mg de atazanavir una vez al día sin ritonavir fue inferior a la combinación de lopinavir/ritonavir administrados dos veces al día. En un estudio clínico, la combinación de atazanavir y dosis bajas de ritonavir tuvo un efecto similar en la carga viral en comparación con la combinación de lopinavir/ritonavir, lo que sugiere que este fármaco debería combinarse con ritonavir en el tratamiento de pacientes con tratamiento previo y quizá en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral con anterioridad pero que poseen una elevada carga viral inicial. El atazanavir, en combinación con ritonavir, se ha aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos > 6 años de edad, con cálculo de la dosis con base en el peso

corporal. Ocurren mutaciones de resistencia primaria al atazanavir en el codón 50 de la proteasa de VIH, el cual confiere una reducción en la susceptibilidad de nueve meses. La resistencia de gran intensidad es más probable si existen cinco o más mutaciones adicionales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. El atazanavir se absorbe con rapidez después de la administración oral. Una comida ligera incrementa el área bajo la curva en 70%; una alimentación rica en grasa incrementa el área bajo la curva en 35%. Por tanto, se recomienda que el fármaco se administre con los alimentos. La absorción depende del pH, y los inhibidores de la bomba de protones u otros antiácidos reducen de forma sustancial la concentración de atazanavir después de la dosificación oral. La semivida de eliminación de atazanavir se incrementa con la dosis, de 7 h con la posología estándar de 400 mg una vez al día a casi 10 h con dosis de 600 mg. El fármaco está presente en el líquido cefalorraquídeo con concentraciones plasmáticas inferiores a 3%, pero tiene una excelente penetración en el líquido seminal.

EFECTOS INDESEADOS. Al igual que el indinavir, el atazanavir con frecuencia causa hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque esto no se asocia con hepatotoxicidad. Los reportes en estudios después de la comercialización incluyen reacciones hepáticas adversas como colecistitis, colelitiasis, colestasis y otras anomalías de la función hepática. Otros efectos secundarios reportados con atazanavir incluyen diarrea y náusea, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento. En términos generales, 6% de los pacientes interrumpe el tratamiento con atazanavir por los efectos secundarios durante tratamientos por 48 semanas. Los pacientes tratados con atazanavir tienen una reducción significativa de las concentraciones de triglicéridos y colesterol en comparación con los pacientes tratados con nelfinavir, lopinavir o efavirenz. No se ha demostrado que el atazanavir cause intolerancia a la glucosa o cambios en la sensibilidad a la insulina.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como el atazanavir se metaboliza a través de CYP3A4, está contraindicada la administración simultánea de fármacos que inducen CYP3A4 (p. ej., rifampicina). El atazanavir también es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de este sistema enzimático; es un inhibidor moderado de UGT1A1 e incrementa el área bajo la curva de raltegravir en 41 a 72%. El ritonavir incrementa de manera significativa el área bajo la curva de atazanavir y reduce la eliminación sistémica de este último. Los inhibidores de la bomba de protones reducen las concentraciones de atazanavir de manera sustancial con la administración concomitante. Debe evitarse la administración de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 en pacientes que reciben atazanavir sin ritonavir.

DARUNAVIR. Es un inhibidor de la proteasa no peptídica que tiene actividad contra VIH-1 y VIH-2. Se une estrechamente, pero en forma reversible, al sitio activo de la corteza de VIH pero también se ha observado que evita la dimerización de la proteasa. Se requieren al menos tres mutaciones de resistencia asociadas a darunavir para conferir resistencia. Se ha aprobado el uso de la combinación de darunavir con ritonavir para adultos infectados con VIH.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. La combinación de darunavir/ritonavir puede utilizarse en regímenes de una vez al día (800/100 mg) o de dos veces al día (600/100 mg) sin nucleósidos en el tratamiento de adultos sin tratamiento previo y como régimen de administración cada 12 h (con alimentos) en el tratamiento de pacientes que han recibido tratamiento previo. La administración de la combinación de darunavir/ritonavir dos veces al día se ha aprobado para su uso en pacientes pediátricos > 6 años de edad, con esquemas posológicos con base en el peso. El darunavir se absorbe con rapidez después de su administración oral en combinación con ritonavir, con concentraciones máximas en 2 a 4 h después de la ingestión. El ritonavir incrementa la biodisponibilidad de darunavir hasta 14 veces. Cuando se combina con ritonavir, la semivida de eliminación de darunavir es de casi 15 h y el área bajo la curva se incrementa en un orden de magnitud.

EFECTOS INDESEADOS. Como el darunavir debe combinarse con dosis bajas de ritonavir, la administración del fármaco puede acompañarse de todos los efectos secundarios causados por ritonavir, incluidos síntomas gastrointestinales hasta en 20% de los pacientes. El darunavir, al igual que fosamprenavir, contiene un radical sulfa y se han reportado exantemas hasta en 10% de los pacientes. La combinación de darunavir/ritonavir se asocia con incremento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol, aunque la magnitud del incremento es menor de la observada con lopinavir/ritonavir. La administración de darunavir se ha asociado con episodios de hepatotoxicidad.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como el darunavir se metaboliza a través de CYP3A4, está contraindicada la administración de fármacos que inducen este sistema enzimático (p. ej., rifampicina). El perfil de interacción farmacológica de la combinación de darunavir/ritonavir es predominantemente el esperado con la administración de ritonavir. La administración de darunavir/ritonavir en dosis de 600/100 mg dos veces al día incrementa el área bajo la curva de maraviroc en 340%; la dosis de maraviroc debe reducirse a 150 mg cada 12 h cuando se combina con darunavir.

INDINAVIR. El indinavir es un peptidomimético inhibidor de la proteasa de VIH. Carece de ventaja significativa sobre otros inhibidores de la proteasa de VIH y ya no se prescribe ampliamente por los problemas de nefrolitiasis y otros efectos tóxicos renales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. El indinavir se absorbe con rapidez después de la administración oral, con concentraciones máximas alcanzadas en casi 1 h. Los alimentos con alto contenido de grasas y de calorías reducen las concentraciones plasmáticas en 75%; así, el indinavir debe tomarse con ritonavir o en ayunas o bien, con una alimentación ligera con bajo contenido de grasa. El indinavir tiene la más baja tasa de unión a proteínas de los inhibidores de la proteasa de VIH, ya que sólo 60% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, tiene la penetración fraccional más elevada al líquido cefalorraquídeo en comparación con otros fármacos de esta clase. La semivida corta del indinavir hace necesaria la dosificación cada 8 h, a menos que el fármaco se combine con ritonavir, el cual reduce la eliminación de indinavir y permite la dosificación cada 12 h, sin importar la relación con el consumo de alimentos.

EFECTOS SECUNDARIOS. Un efecto secundario singular y común del indinavir es la cristaluria y nefrolitiasis, que surgen por la baja solubilidad del fármaco (menor a un pH de 7.4 en comparación con un pH de 3.5). Ocurre nefrolitiasis en casi 3% de los pacientes. Los pacientes deben consumir líquidos suficientes para conservar la orina diluida y evitar las complicaciones renales. El riesgo de nefrolitiasis tiene relación con las elevadas concentraciones plasmáticas del fármaco. El indinavir con frecuencia causa hiperbilirrubinemia no conjugada. Ésta por lo general cursa asintomática y no se asocia con secuelas graves a largo plazo. La administración prolongada de indinavir se asocia con síndrome de lipodistrofia por VIH. Este fármaco se ha asociado con hiperglucemia y puede inducir un estado de resistencia relativa a la insulina. Se han reportado complicaciones dermatológicas, lo que incluye pérdida de cabello, resequedad de labios y onicocriptosis.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Los pacientes que toman indinavir deben tomar al menos 2 L de agua al día para evitar complicaciones renales. *Esto es en especial problemático para individuos que viven en climas cálidos*. Como la solubilidad del indinavir disminuye con pH elevado, *no deben tomarse* en forma simultánea antiácidos y otros fármacos amortiguadores. Las preparaciones con didanosina que contienen amortiguadores no deben tomarse 2 h antes o 1 h después del indinavir. Éste se metaboliza a través de CYP3A4 y es un inhibidor moderadamente potente de este sistema enzimático. No debe administrarse de forma simultánea con otros sustratos de CYP3A4 que tienen un intervalo terapéutico estrecho.

NELFINAVIR. El nelfinavir es un inhibidor de la proteasa no peptídico que tiene actividad contra VIH-1 y VIH-2. Se ha aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños en combinación con otros fármacos antirretrovirales. La supresión virológica a largo plazo con regímenes combinados que incluyen nelfinavir es significativamente inferior a los regímenes con lopinavir/ritonavir, atazanavir o efavirenz. El nelfinavir es bien tolerado en mujeres embarazadas infectadas con VIH, pero la detección de un contaminante potencialmente carcinógeno ocasionó que no se recomendará la administración del fármaco a estas pacientes.

La mutación de resistencia primaria a nelfinavir (D30N) es singular para este fármaco y ocasiona una reducción en siete veces en la susceptibilidad. Los aislados con sólo esta mutación conservan sensibilidad plena a otros inhibidores de la corteza de VIH. Con menos frecuencia ocurre una mutación de resistencia en la posición 90, la cual confiere una resistencia cruzada. Las mutaciones de resistencia secundaria pueden acumularse y éstas se acompañan de resistencia adicional a nelfinavir, así como resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa de VIH.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. Una comida con cantidad moderada de grasa incrementa el área bajo la curva en dos o tres veces; se logran concentraciones más elevadas con alimentos ricos en grasa. Las variaciones intraindividuales e interindividuales en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir son en gran medida consecuencia de la absorción variable. Este es el único inhibidor de la corteza de VIH cuya farmacocinética no se mejora de manera sustancial con ritonavir. Su principal metabolito, hidroxi-*t*-butilamida, M8, se forma por acción de CYP2C19 y tiene actividad antirretroviral similar a la del fármaco original. Este es el único metabolito activo conocido de cualquier inhibidor de la corteza de VIH. El nelfinavir induce su propio metabolismo.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto más importante es la diarrea y las evacuaciones disminuidas de consistencia, las cuales se resuelven en la mayor parte de los pacientes en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Por lo demás, el nelfinavir suele ser bien tolerado. Se ha asociado con intolerancia a la glucosa, aumento de las concentraciones de colesterol y de triglicéridos.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como el nelfinavir se metaboliza a través de CYP2C19 y CYP3A4, la administración simultánea de fármacos que inducen estos sistemas enzimáticos pueden estar contraindicados (p. ej., el caso de la rifampicina) o puede ser necesario incrementar la dosis de nelfinavir (como ocurre con la rifabutina). El nelfinavir es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de este sistema enzimático. El nelfinavir también induce las enzimas que metabolizan fármacos en el hígado, al reducir el área bajo la curva de etinilestradiol en 47% y noretindrona en 18%. Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse como la única forma de anticoncepción en pacientes que reciben nelfinavir. El nelfinavir también reduce el área bajo la curva de zidovudina en 35 por ciento.

TIPRANAVIR. Es un inhibidor no peptídico de la proteasa que tiene actividad contra VIH-1 y VIH-2. Se ha aprobado para utilizarse solo en el tratamiento de pacientes adultos y en edad pediátrica con tratamiento previo, cuya cepa de VIH es resistente a uno o más inhibidores de la proteasa. La combinación de tipranavir/ritonavir con al menos un fármaco antirretroviral activo, por lo general enfuvirtida, mejora en gran medida la respuesta biológica. La combinación de tipranavir/ritonavir se ha aprobado para su uso en pacientes adultos y pediátricos de más de dos años de edad, con cálculo de la dosis pediátrica con base en el peso corporal o en el área de superficie corporal.

Como la mayor parte de las cepas de VIH sensibles a tipranavir también son sensibles a darunavir, se prefiere la administración de este último para la mayor parte de los pacientes con tratamiento previo por su mejor tolerabilidad y mejor perfil de toxicidad.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. En el cuadro 59-4 se resume el perfil farmacocinético. El tipranavir debe administrarse con ritonavir por su mal la biodisponibilidad oral. El régimen recomendado de tipranavir/ritonavir con 500/200 mg cada 12 h incluye una dosis más elevada de ritonavir que con otros inhibidores de la proteasa de VIH; no deben utilizarse dosis bajas de ritonavir. Los alimentos no alteran el perfil farmacocinético en presencia de ritonavir, pero pueden reducir los efectos secundarios GI.

EFECTOS INDESEADOS. El uso de tipranavir se ha asociado rara vez con hepatotoxicidad letal y también con hemorragia intracraneal (incluidas defunciones) así como episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia. El fármaco posee propiedades anticoagulantes *in vitro* y en modelos en animales a los cuales se les administró vitamina E. Es más probable que el tipranavir cause elevación en los lípidos y triglicéridos en comparación con otros inhibidores de la proteasa combinados con ritonavir, tal vez por la dosis más elevada de este último. El tipranavir también contiene un radical sulfa y casi 10% de los pacientes tratados reportan exantema transitorio. Las formulaciones actuales contienen una mayor cantidad de vitamina E; los pacientes no deben tomar complementos que contengan esta vitamina.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Al igual que ritonavir, el tipranavir es un sustrato, inhibidor e inductor de las enzimas del sistema CYP. La combinación de tipranavir/ritonavir reduce las concentraciones (área bajo la curva) de todos los inhibidores de la proteasa administrados en forma simultánea en 44 a 76%, y no debe administrarse en combinación con ninguno de estos fármacos. Esto refleja el efecto combinado del incremento de la dosis de ritonavir, así como la capacidad singular del tipranavir entre los inhibidores de la proteasa para inducir la expresión de la glucoproteína P transportadora de fármacos.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

Los dos fármacos disponibles en esta clase, enfuvirtida y maraviroc, tienen mecanismos de acción diferentes (figura 59-1). La enfuvirtida inhibe la función de la membrana viral y celular mediada por gp41 y las interacciones con DC4. El maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocina que se une al receptor CCR5 de la célula hospedadora para antagonizar la unión de gp120 viral.

MARAVIROC. Este fármaco antagoniza la unión de la proteína gp120 al receptor de quimiocina CCR5 (figura 59-5). Se aprobó su uso en adultos infectados con VIH que tienen evidencia basal de un virus con tropismo CCR5 predominante. El fármaco no tiene actividad contra el virus con tropismo dual o con tropismo CXCR4. El maraviroc retiene su actividad contra virus que se han vuelto resistentes contra fármacos antirretrovirales de otras clases por su mecanismo de acción singular.

El VIH puede desarrollar resistencia a este fármaco a través de dos mecanismos diferentes. Un paciente que inició tratamiento con maraviroc con VIH con tropismo CCR5 predominante puede experimentar una variación en el tropismo a uno con predominancia dual o con predominancia CXCR4. Esto es en especial probable en pacientes que poseen cifras bajas, pero indetectables de virus con tropismo dual/mixto o tropismo para CXCR4 antes del inicio del tratamiento con maraviroc. El VIH podría retener su tropismo CCR5 pero gana resistencia al fármaco a través de mutaciones específicas en el asa V3 de gp120, lo que permite que el virus se una a la célula en presencia del inhibidor.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. El maraviroc es el único fármaco antirretroviral aprobado en tres diferentes dosis iniciales, dependiendo de los medicamentos administrados en forma simultánea. Cuando se combina con la mayor parte de los inhibidores de CYP3A, la dosis inicial es de 150 mg dos veces al día; pero si se combina con la mayor parte de los inductores de CYP3A, la dosis inicial es de 600 mg dos veces al día y para otros fármacos concomitantes, la dosis de inicio es de 300 mg dos veces al día. La biodisponibilidad oral de maraviroc, de 23 a 33%, depende de la dosis. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad, pero no es obligado el consumo de éstos para la administración del fármaco. La eliminación ocurre principalmente a través de CYP3A4, con una semivida la eliminación de 10.6 h.

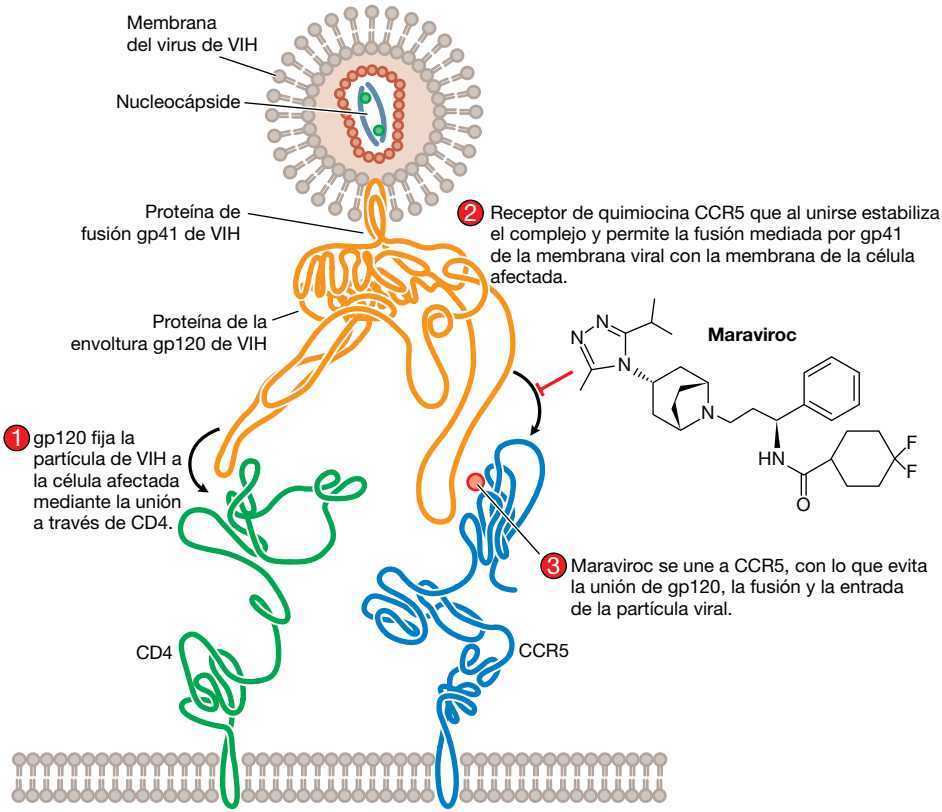


Figura 59-5 *Mecanismo de acción del maraviroc, un inhibidor de la entrada de VIH.*

EFECTOS INDESEADOS. El maraviroc por lo general es bien tolerado. Se reportó un caso de hepatotoxicidad grave con características alérgicas, pero los estudios clínicos con grupo testigo no reportaron hepatotoxicidad significativa (grado 3 o 4) en comparación con placebo.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. El maraviroc es un sustrato de CYP3A4 y es susceptible a las interacciones farmacocinéticas que afectan a los inhibidores o inductores de CYP3A4. El fármaco no es por sí mismo un inhibidor o inductor de CYP *in vivo*, aunque dosis elevadas de maraviroc (600 mg por día) pueden incrementar las concentraciones del sustrato de CYP2D6, debrisoquina.

ENFUVIRTIDA. La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos que no posee actividad contra VIH-2 pero tiene una gran eficacia contra aislados de VIH-1 clínicos y de laboratorio. La enfuvirtida es un fármaco aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de adultos con tratamiento previo que presenten evidencia de aplicación de VIH pese al tratamiento antirretroviral continuo. El costo del fármaco y la vía de administración (inyección subcutánea cada 12 h) limita su uso a éstas y no a otras opciones terapéuticas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE RESISTENCIA. La secuencia de aminoácidos de la enfuvirtida se deriva de la región transmembrana gp41 de VIH-1 que participa en la función de la bicapa lipídica de la membrana viral con la membrana de las células del hospedador. El péptido antagoniza la interacción entre las secuencias N36 y C34 de la glucoproteína gp41 al unirse al surco hidrófobo en la cola N36. Esto evita la formación de un haz de seis hélices para la función de la membrana y la entrada del virus a la célula hospedadora. La enfuvirtida inhibe la infección de las células CD4+ por partículas virales libres; conserva su actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a otros fármacos antirretrovirales de otros grupos farmacológicos. El VIH puede desarrollar resistencia a este fármaco a través de mutaciones específicas en el dominio de unión de la enfuvirtida con la proteína gp41.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. Este es el único fármaco antirretroviral aprobado que debe administrarse por vía parenteral. La biodisponibilidad de la enfuvirtida subcutánea es de 84% en comparación con la dosis intravenosa. Cuando se administra por vía subcutánea, no se ve afectada su farmacocinética por el sitio de inyección. No se ha determinado cuál es la principal vía de eliminación de la enfuvirtida. La semivida de eliminación del fármaco parenteral es de 3.8 h, por lo que es necesaria la administración dos veces al día.

EFECTOS INDESEADOS. Los efectos secundarios más prominentes de la enfuvirtida son las reacciones en el sitio de inyección. La mayor parte de los pacientes (98%) desarrolla efectos secundarios locales incluido dolor, eritema e induración en el sitio de inyección; 80% de los pacientes desarrolla nódulos o quistes. El uso de enfuvirtida se ha asociado con una elevada incidencia de linfadenopatía y neumonía. No se sabe que la enfuvirtida altere las concentraciones de los fármacos administrados en forma simultánea.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

La integración cromosómica es una característica que define los ciclos vitales del retrovirus y que permite que el DNA viral permanezca en el núcleo de las células hospedadoras por un periodo prolongado de inactividad o latencia (figura 59-1). Como no se sabe que el DNA de seres humanos sufra ablación/reintegración, este proceso es un objetivo farmacológico excelente para la intervención antiviral. El inhibidor de la integrasa de VIH, raltegravir, evita la formación de enlaces covalentes entre el DNA viral y el hospedador, un proceso que se conoce como *transferencia de información genética*, tal vez al interferir con cationes divalentes esenciales en el centro catalítico de la enzima.

RALTEGRAVIR. Este fármaco antagoniza la actividad catalítica de la integrasa codificada por VIH, con lo que se evita la integración del DNA viral en el cromosoma del hospedador (figura 59-6). El raltegravir permite una potente actividad contra VIH-1 y VIH-2. Conserva la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a fármacos antirretrovirales de otras clases, por su mecanismo singular de acción. Se ha aprobado su uso en adultos infectados con VIH.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. La concentración máxima de raltegravir ocurre en casi 1 h después de la dosificación oral. La eliminación es bifásica, con una semivida de la fase α cercana a 1 h y una semivida de fase β terminal de alrededor de 12 h, con el predominio de la fase α. La farmacocinética de raltegravir es muy variable. Las comidas con contenido moderado a elevado de grasa incrementan en apariencia la biodisponibilidad de raltegravir (área bajo la curva) hasta en dos veces; una limitación con bajo contenido de grasa disminuye un poco el área bajo la curva (46%); sin embargo no es obligado el consumo de alimentos con la administración de raltegravir. El fármaco se une en 83% con proteínas plasmáticas humanas. Se elimina principalmente a través de glucuronidación por UGT1A1.

EFECTOS INDESEADOS. En términos generales, el raltegravir es bien tolerado, con poca toxicidad clínica. La mayor parte de los síntomas referidos incluyen cefalea, náusea, astenia y fatiga. Se han reportado elevaciones de la creatinina cinasa, miopatía y rabdomiólisis, así como exacerbación de la depresión.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES. Como sustrato de UGT1A1, el raltegravir es susceptible a las interacciones farmacocinéticas que afectan a los inhibidores o inductores de esta enzima. El atazanavir es un inhibidor moderado de UGT1A1, que incrementa el área bajo la curva de raltegravir en 41 a 72%. El tenofovir incrementa el área bajo la

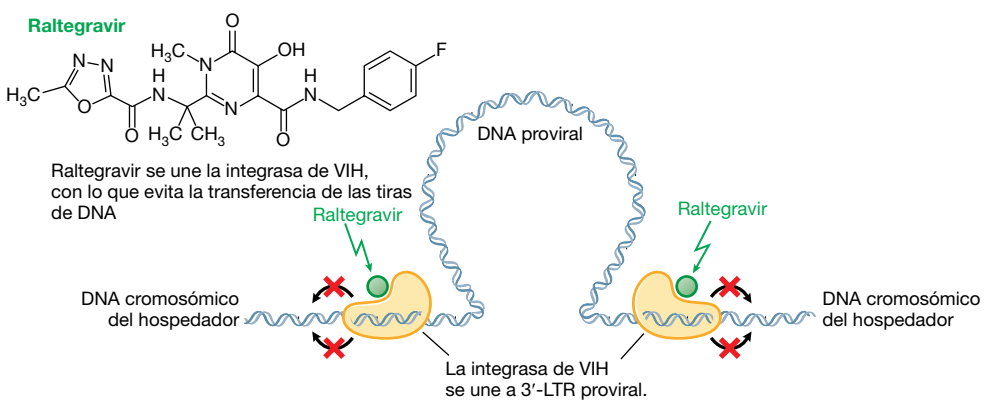


Figura 59-6 *Mecanismo de acción de raltegravir, un inhibidor de la integrasa de VIH.*

curva de raltegravir en 49%, pero se desconoce el mecanismo para esta interacción. Cuando se combina raltegravir con rifampicina, un fármaco inductor de CYP, debe duplicarse la dosis del primero a 800 mg cada 12 h. El raltegravir tiene poco efecto en la farmacocinética de los medicamentos que se administran de forma simultánea.

Guías terapéuticas a futuro

Varios paneles de expertos han publicado recomendaciones periódicas para el uso de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes que recibieron o no tratamiento previo, niños y adultos. En Estados Unidos, el *Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection*k actualiza sus guías casi cada seis meses; sus guías más recientes pueden consultarse en la dirección electrónica http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines (*Department of Health and Human Services*).

Las recomendaciones terapéuticas actuales se centran en dos decisiones clínicas importantes:

- **Cuándo iniciar el tratamiento en individuos sin tratamiento previo.**
- **Cuándo cambiar el régimen terapéutico en individuos que presentan fracaso con el tratarmiento actual.**

Los fármacos específicos recomendados pueden cambiar conforme se cuenta con nuevas opciones y se acumulan datos de investigación clínica. La selección de fármacos en los países desarrollados debe dirigirse por pruebas de resistencia de genotipo y fenotipo. Sin embargo, las futuras guías terapéuticas continuarán basándose en tres principios:

- **Uso de tratamiento combinado para evitar el surgimiento de virus resistentes.**
- **Énfasis en la conveniencia, tolerabilidad y apego al régimen terapéutico a fin de suprimir de manera crónica la replicación de VIH.**
- **Hacer énfasis en la necesidad del tratamiento de por vida bajo la mayor parte de las circunstancias.**

Las guías terapéuticas no son suficientes para revisar todos los aspectos del tratamiento de un paciente. Los médicos que prescriben fármacos antirretrovirales deben mantener un conocimiento amplio y actualizado con respecto a esta enfermedad y su farmacoterapia. Como el tratamiento de la infección por VIH es de por vida y es complejo, y como los errores pueden acompañarse de consecuencias graves e irreversibles, la prescripción de estos fármacos debe limitarse a los médicos con capacitación especializada.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

Sección VIII Quimioterapia de enfermedades neoplásicas

60 capítulo Principios generales de la quimioterapia antineoplásica

INTRODUCCIÓN. La farmacología antineoplásica ha cambiado impresionantemente conforme se han identificado tratamientos curativos de muchas neoplasias que antes eran letales, como el cáncer testicular, los linfomas y la leucemia. La quimioterapia y la hormonoterapia posquirúrgicas pueden prolongar la vida y evitar la recidiva de la enfermedad después de la extirpación operatoria de tumores localizados en la mama, en el área colorrectal o en los pulmones. La quimioterapia también se utiliza como parte de un tratamiento multimodal de tumores avanzados localizados en cabeza y cuello, mamas, pulmones y esófago, así como sarcoma de partes blandas y tumores sólidos en niños, y con ello es factible emprender operaciones quirúrgicas más limitadas e incluso curar estos casos considerados anteriormente como incurables. Los factores estimulantes de colonias restauran la función de la médula ósea y expanden la utilidad de quimioterapéuticos en altas dosis. Los fármacos de esta categoría se utilizan con frecuencia cada vez mayor en enfermedades no cancerosas: los agentes antitumorales citotóxicos se han vuelto un elemento común para tratar enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide (metotrexato y ciclofosfamida); enfermedades de Crohn (6-mercaptopurina), trasplante de órganos (metotrexato y azatioprina), anemia drepanocítica (hidroxiurea) y psoriasis (metotrexato). A pesar de los buenos resultados terapéuticos con dichos fármacos, pocas categorías de medicamentos tienen un índice terapéutico más estrecho y un mayor potencial para ocasionar efectos dañinos, que los fármacos antineoplásicos citotóxicos. Para el empleo innocuo y eficaz en seres humanos, es esencial el conocimiento minucioso de sus características farmacológicas, que incluya sus interacciones medicamentosas y su farmacocinética clínica.

Los compuestos utilizados en la quimioterapia de las enfermedades neoplásicas son muy variados en su estructura y mecanismo de acción, e incluyen agentes alquilantes; los antimetabolitos análogos del ácido fólico, la pirimidina y la purina; productos naturales; hormonas y sus antagonistas y diversos agentes con acción en moléculas específicas. Los cuadros 60-1 a 60-5 resumen las principales clases y ejemplos de tales medicamentos. La figura 60-1 presenta los blancos celulares en los que actúan los fármacos quimioterapéuticos.

Los conocimientos cada vez más amplios y rápidos sobre la biología del cáncer han permitido identificar nuevos blancos oncoespecíficos de acción (por ejemplo, receptores del factor de crecimiento, vías de señalización intracelular, procesos epigenéticos, vascularización del tumor, defectos de la reparación del DNA y vías de apoptosis celular). Por ejemplo, en muchos tumores, su proliferación y supervivencia dependen de la actividad constitutiva de una sola vía de un factor de crecimiento, la llamada adicción oncógena (es decir, el punto débil o talón de Aquiles) y la inhibición de esa vía conduce a la muerte celular. Sobre tal base, el imatinib (Gleevec) ataca la única translocación específica *bcr-abl* en la leucemia mielocítica crónica; dicho fármaco también inhibe *c-kit* y logra el control extendido de los tumores estromatosos del tubo digestivo que expresan una forma mutada y activada constitutivamente de *c-kit*. Los anticuerpos monoclonales inhiben eficazmente antígenos oncorreactivos, como el receptor amplificado *her-2/neu* en células del cáncer mamario. Los ejemplos anteriores destacan que las estrategias totalmente nuevas de descubrimiento y desarrollo galénico de fármacos, y los avances en la atención clínica, provendrán de los conocimientos nuevos de la biología del cáncer.

Los nuevos diseños de investigaciones clínicas, orientados a identificar los efectos de fármacos nuevos a nivel molecular, utilizan cada vez más biomarcadores obtenidos de muestras de líquidos biológicos o tumores, para valorar los efectos de los nuevos agentes en las vías de señalización, la proliferación tumoral y muerte celular, y la angiogénesis.

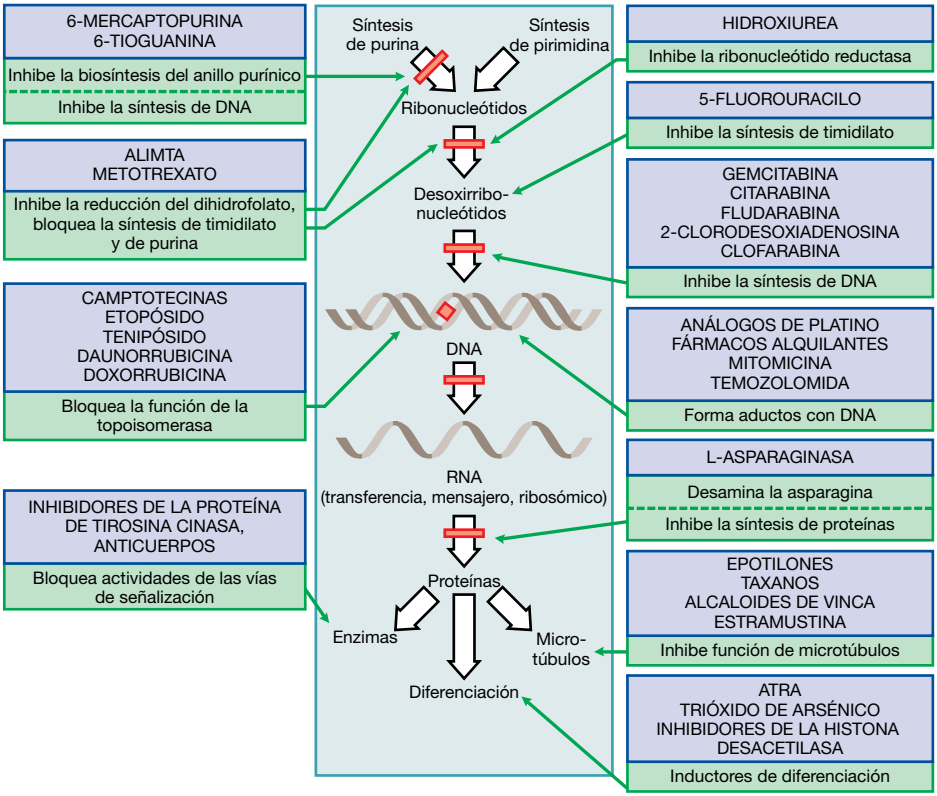


Figura 60-1 *Mecanismos y sitios de acción de algunos agentes quimioterapéuticos contra enfermedades neoplásicas.*

Los estudios imagenológicos de los efectos moleculares, metabólicos y fisiológicos de los medicamentos, asumirán importancia creciente para definir los fármacos que actúan eficazmente en sus moléculas efectoras.

Es posible que los tratamientos nuevos no sustituyan a los citotóxicos en un futuro previsible. Más bien, los fármacos dirigidos al blanco y los citotóxicos se seguirán usando en combinación. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas bioindividualizadas, utilizadas como monoterapia contra tumores sólidos, ocasionan índices bajos de respuesta y beneficios pequeños; sin embargo, en combinación con los citotóxicos y en etapas tempranas de la enfermedad, los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y el bevacizumab, muestran una eficacia extraordinaria. Al mismo tiempo, se han vuelto más manejables los efectos de los medicamentos citotóxicos con la obtención de mejores fármacos antinauseosos (capítulos 13 y 46) y con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos y de la eritropoyetina para restaurar la función de la médula ósea (capítulos 37 y 62). Por último, los fármacos dirigidos a su blanco son útiles para superar la resistencia a agentes quimioterapéuticos al normalizar el flujo sanguíneo, la inducción de la apoptosis y la inhibición de señales prosupervivencia de las vías de factores de crecimiento. La angiogénesis tumoral hace que aumente la tensión intersticial y disminuya la llegada de fármacos a las células tumorales; los inhibidores de la angiogénesis (como el bevacizumab) normalizan el flujo sanguíneo y la tensión intersticial, mejoran la llegada de fármacos al sitio pretendido de acción, y de este modo muestran acción sinérgica con productos citotóxicos en el tratamiento de cánceres de pulmón, mama y de otros sitios.

La *resistencia a fármacos* sigue siendo un obstáculo importante para obtener buenos resultados en el tratamiento antineoplásico.

La resistencia a los fármacos es consecuencia de diversos cambios farmacocinéticos y moleculares que pueden derrotar a los tratamientos mejor diseñados; incluyen poca absorción y escasa llegada del medicamento al sitio de acción; variabilidad genéticamente determinada en el transporte de medicamento, su activación y eliminación, y mutaciones, amplificaciones y deleciones de las moléculas efectoras. El proceso de resistencia se entiende mejor en el caso de agentes dirigidos a su blanco. Los tumores que generan resistencia a los inhibidores de *bcr-abl* y a inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; *epidermal growth factor receptor*), expresan mutaciones en la

enzima blanco. Las células que presentan mutaciones farmacorresistentes existen en el paciente desde antes de emprender la farmacoterapia y son seleccionadas al quedar expuestas al medicamento. Puede surgir resistencia a los inhibidores de EGFR, por medio de la expresión del receptor alterno *c-met* que evade el bloqueo del EGFR y estimula la proliferación. Los defectos en el reconocimiento de rompimientos del DNA y la hiperexpresión de enzimas específicas de reparación también pueden contribuir a la resistencia a fármacos citotóxicos, y la pérdida de vías apoptóticas puede producir resistencia tanto a los agentes citotóxicos como a los dirigidos a su blanco.

La combinación de fármacos puede anular los efectos de un mecanismo de resistencia que es específico de un solo medicamento y presentar sinergia, gracias a sus interacciones bioquímicas.

En circunstancias óptimas, las combinaciones medicamentosas no deben traslaparse en el terreno de sus principales toxicidades. En términos generales, los citotóxicos se utilizan en cantidades lo más cercanas posibles a las dosis individuales toleradas en forma máxima, y deben administrarse con la frecuencia que sea tolerada para evitar la reaparición del tumor. Las poblaciones de células tumorales en personas con enfermedad clínicamente detectable rebasa 1 g o 10^9 células, y cada ciclo de tratamiento destruye < 99% de ellas; por esas razones, es necesario repetir los tratamientos en ciclos múltiples perfectamente cronometrados para lograr la curación.

EL CICLO CELULAR. Conocer el ciclo vital de los tumores es esencial para el uso racional de los antineoplásicos (figura 60-2).

Muchos agentes citotóxicos actúan por medio del daño al DNA. Su toxicidad alcanza el máximo durante la fase S o de síntesis de DNA del ciclo celular. Otros, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación de un huso mitótico funcional en la fase M. Estos agentes alcanzan su máxima eficacia en células que comienzan la mitosis, que es la fase más vulnerable del ciclo celular. Sobre tal base, las neoplasias humanas más susceptibles a las medidas quimioterapéuticas son las que tienen un elevado porcentaje de células en proliferación. Por esa razón, los tejidos normales que proliferan en forma rápida (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal), son muy susceptibles a mostrar daños por efecto de los productos citotóxicos.

Las neoplasias de crecimiento lento con una fracción pequeña de crecimiento (como los carcinomas del colon o el cáncer no microcítico pulmonar) reaccionan menos a fármacos con especificidad de ciclos. Son más eficaces los agentes que ocasionan gran daño al DNA (como los alquilantes), o los que permanecen en grandes concentraciones dentro de las células por largos periodos (como las fluoropirimidinas).

El beneficio clínico de los fármacos citotóxicos se ha medido por la valoración radiológica de los efectos que ejercen tales productos en el tamaño del tumor; sin embargo, los nuevos agentes dirigidos a su blanco simplemente

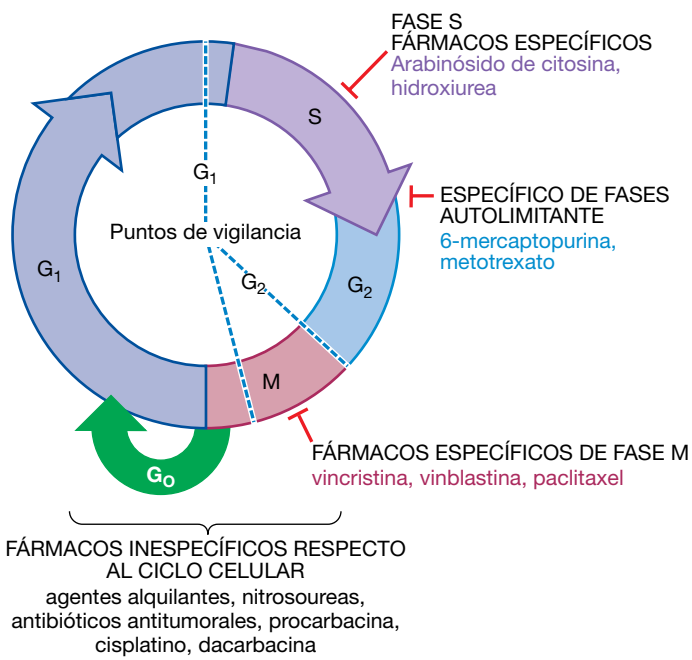


Figura 60-2 *Especificidad de agentes antineoplásicos en el ciclo celular.*

Cuadro 60-1

Agentes alquilantes.

TIPO DE AGENTE	NOMBRES FARMACOLÓGICOS COMUNES	ENFERMEDADES
Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina	Enfermedad de Hodgkin.
	Ciclofosfamina Ifosfamida	Leucemia linfocítica aguda y crónica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin; mieloma múltiple; neuroblastoma; cáncer de mama, ovario y pulmón; tumor de Wilms; cáncer cervicouterino y de testículo; sarcoma de partes blandas.
	Melfalano	Mieloma múltiple.
	Clorambucilo	Leucemia linfocítica crónica; macroglobulinemia.
Derivado de metilhidrazina	Procarbacina (*N*-metilhidrazina, MIH)	Enfermedad de Hodgkin.
Alquilsulfonato	Busulfano	Leucemia mielógena crónica, trasplante de médula ósea.
Nitrosoureas	Carmustina (BCNU)	Enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin; glioblastoma.
	Estreptozocina (estreptozotocina)	Insulinoma pancreático maligno; carcinoide maligno.
	Bendamustina	Linfoma no-Hodgkin.
Triazenos	Dacarbacina (DTIC; carboxamida de dimetiltriazenoimidazol)	Melanoma maligno; enfermedad de Hodgkin; sarcoma de partes blandas; melanoma.
	Temozolomida	Gliomas malignos.
Complejos de coordinación con platino	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Cáncer de testículo, ovarios, vejiga, esófago, pulmones, cabeza y cuello, colon y mama.

pueden lentificar o detener la proliferación tumoral, de tal forma que sus efectos se miden mejor en términos del tiempo que toma la evolución de la enfermedad. En fecha más reciente ha surgido el interés creciente por diseñar medicamentos que destruyen de manera selectiva los componentes blásticos de los tumores, porque tales células, según se piensa, son las encargadas de la proliferación ininterrumpida y la repoblación de tumores después de la exposición tóxica a quimioterapéuticos o tratamientos dirigidos al blanco. Por ejemplo, la médula ósea y tejidos epiteliales contienen un compartimento de células madre (*stem cells*) normales que no se dividen y que presentan resistencia a los agentes citotóxicos y conservan la capacidad de regenerar la población celular normal. Los tumores blásticos presentan la misma resistencia a la quimioterapia, la radioterapia y daños oxidativos, y por esa razón, es una situación que puede constituir una barrera importante para la cura de las neoplasias.

Aunque las células de tumores diferentes presentan diferencias en la duración de su tránsito por el ciclo celular y en la fracción de células que están en proliferación activa, todas ellas presentan un perfil similar en el desarrollo del ciclo celular (figura 60-2).

- Una fase que antecede a la síntesis de DNA (G_1).
- Una fase de síntesis de DNA (S).
- Un intervalo después de la terminación de la síntesis de DNA (G_2).
- La fase mitótica (M), en la cual la célula que contiene un doble complemento de DNA se divide en dos células G_1 hijas.
- Probabilidad de iniciar una fase inactiva o quiescente (G_0) y detenerse y no iniciar el siguiente periodo en el ciclo, por largo tiempo.

En cada punto de transición del ciclo celular, células específicas como *p53* y *chk-1* y *2*, vigilan la integridad del DNA y cuando detectan daño en la integridad de dicho ácido nucleico, inician los procesos de reparación, o en presencia de un daño masivo, dirigen a las células por la vía de apoptosis o muerte. Algunos productos quimioterapéuticos antineoplásicos actúan en fases específicas en el ciclo celular, principalmente en las fases S y M; otros agentes son citotóxicos en cualquier punto del ciclo y reciben el nombre *agentes inespecíficos de fase del ciclo celular*.

Cuadro 60-2

Antimetabolitos.

TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES FARMACOLÓGICOS COMUNES	ENFERMEDADES
Análogos del ácido fólico	Metotrexato (ametopterina)	Leucemia linfocítica aguda; coriocarcinoma; cáncer de mama, cabeza, cuello y pulmón; sarcoma osteógeno; cáncer de vejiga.
	Pemetrexed	Mesotelioma, cáncer de pulmón.
Análogos pirimidínicos	Fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), capecitabina	Cáncer de mama, colon, esófago, estómago, páncreas, cabeza y cuello; lesiones cutáneas premalignas (tópicas).
	Citarabina (arabinósido de citosina)	Leucemias mielógena y linfocítica agudas; linfoma no-Hodgkin.
	Gemcitabina	Cáncer de páncreas, ovario y pulmón.
	5-aza-citidina	Mielodisplasia.
	Desoxi-5-aza-citidina	Mielodisplasia.
Análogos de purina e inhibidores similares	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP)	Leucemias linfocítica y mielógena agudas; linfoma microcítico no-Hodgkin.
	Pentostatina (2′-desoxicoformicina)	Tricoleucemia; leucemia linfocítica crónica; linfoma microcítico no-Hodgkin.
	Fludarabina	Leucemia linfocítica crónica.
	Clofarabina	Leucemia mielógena aguda.
	Nelarabina	Leucemia de células T, linfoma.

Cada punto de transición en el ciclo celular necesita de la activación de *cinasas que dependen de ciclina* (*CDKs; cyclin-dependent kinases*) las cuales son específicas, y en sus formas activas se acoplan con las correspondientes proteínas reguladoras llamadas *ciclinas*. El impacto de proliferación de las cinasas mencionadas es a su vez disminuido por la acción de proteínas inhibidoras como la *p16*. Las células tumorales suelen presentar cambios en la regulación del ciclo celular, que conducen a la proliferación incesante (como mutaciones o pérdida de la p16 u otros componentes inhibidores de la llamada vía del retinoblastoma, intensificación de la actividad de ciclinas o de la CDK). En consecuencia, las CDK y sus proteínas efectoras se han tornado blancos atractivos para la identificación y descubrimiento de agentes antineoplásicos.

Dada la importancia central del DNA en la identidad y funcionalidad de una célula, se han desarrollado mecanismos más elaborados (puntos de vigilancia) para corroborar la integridad del DNA. Si la función de los puntos mencionados es normal en la célula, el daño farmacoinducido al DNA activará la apoptosis cuando la célula llegue a las fronteras G_1/S o G_2/M. Si el producto del gen p53 u otras proteínas vigilantes muestran mutación o faltan y la función del punto de inspección es ineficaz, las células dañadas no se dirigirán a la vía apoptótica, sino que pasarán por la fase S y la mitosis. Las células hijas surgirán como una población mutada y tal vez farmacorresistente. De ese modo, las alteraciones en la regulación de la cinética del ciclo celular y los controles de los puntos de vigilancia, son factores críticos para determinar la sensibilidad de las células a fármacos citotóxicos y para entender los buenos resultados o la ineficacia de nuevos agentes.

FORMAS DE ALCANZAR LA INTEGRACIÓN Y LA EFICACIA TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los enfermos con cáncer necesita de la interacción hábil de la farmacoterapia con otras modalidades terapéuticas (como cirugía y radiación). Cada modalidad terapéutica posee sus propios riesgos y beneficios, con la posibilidad de que surjan interacciones antagonistas y sinérgicas entre ellas, en particular entre los fármacos y las técnicas de radiación. Además, las características de cada paciente son las que rigen la selección de las modalidades. No todos los pacientes toleran los fármacos, ni todos los regímenes farmacológicos son apropiados para un paciente particular. Para hacer un plan terapéutico se toman en consideración factores como las funciones de riñones e hígado, la reserva de médula ósea, el estado funcional general y los problemas médicos coexistentes. Otras consideraciones menos cuantificables como la evolución natural de la neoplasia, la voluntad del enfermo para someterse a tratamientos difíciles y posiblemente peligrosos y la tolerancia física y emocional del paciente en cuanto a efectos adversos integran la ecuación, con el objetivo de comparar en la balanza las posibles ganancias y los riesgos a largo plazo de cada paciente.

Cuadro 60-3

Productos naturales.

TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES FARMACOLÓGICOS COMUNES	ENFERMEDADES
Alcaloides de la Vinca	Vinblastina (vimblastina)	Enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin; cáncer testicular.
	Vinorelbina	Cáncer de mama y pulmón.
	Vincristina	Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms; rabdomiosarcoma; enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin.
Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Cáncer de ovario, mama, pulmón, próstata, vejiga, cabeza y cuello.
Epipodofilotoxinas	Etopósido	Cáncer de testículos, microcítico pulmonar y de otro tipo en pulmones; cáncer de mama; enfermedad de Hodgkin; linfomas no-Hodgkin; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi.
	Tenipósido	Leucemia linfoblástica aguda en niños.
Camptotecinas	Topotecan,	Cáncer de ovario; cáncer microcítico pulmonar.
	irinotecan	Cáncer de colon.
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumor de Wilms; rabdomiosarcoma, cáncer testicular; sarcoma de Kaposi.
	Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemias mielógena y linfocítica agudas.
	Doxorrubicina	Sarcoma de partes blandas, osteógeno y de otro tipo; enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin; leucemia aguda; cáncer de mama, vías genitourinarias, tiroides, pulmón y estómago; neuroblastoma y otros sarcomas de niños y adultos.
Equinocandinas	Yondelis	Sarcomas de partes blandas; cáncer ovárico.
Antracendiona	Mitoxantrona	Leucemia mielógena aguda; cáncer de mama y próstata.
	Bleomicina	Cáncer testicular y cervicouterino; enfermedad de Hodgkin; linfoma no-Hodgkin.
	Mitomicina C	Cáncer de estómago, ano y pulmón.
Enzimas	L-Asparaginasa	Leucemia linfocítica aguda.

Uno de los grandes problemas de la terapéutica es ajustar los regímenes medicamentosos para obtener resultados terapéuticos, sin toxicidades. Los fármacos ingeridos a menudo se administran con posologías uniformes en todos los adultos. El ajuste de dosis con base en las funciones de riñones o hígado o la vigilancia farmacocinética, facilita el alcanzar metas específicas como la concentración farmacológica buscada en el plasma o el área debajo de la curva de concentración/tiempo (AUC; *area under the concentration-time curve*). Se cuenta con escasas directrices buenas para ajustar la dosis con base en la obesidad o la edad del enfermo. Los pacientes de mayor edad, y en particular los de más de 70 años, presentan menor tolerancia a los quimioterapéuticos, porque en ellos disminuye la eliminación de fármacos por riñones e hígado, hay una menor fijación a proteínas y disminuye la reserva de la médula ósea. La eliminación del fármaco disminuye en sujetos con obesidad mórbida y probablemente habrá que ajustar la dosis de modo que no exceda de 150% de la dosis para sujetos con superficie corporal promedio (1.73 m^2), con ajustes ascendentes en cuanto a tolerancia después de dosis subsecuentes.

Incluso personas con funciones renal y hepática normales presentan enorme variabilidad en la farmacocinética de productos antineoplásicos, que disminuirá la eficacia u ocasionará toxicidad excesiva. Los ejemplos siguientes ilustran la posibilidad de utilizar blancos farmacocinéticos para mejorar el tratamiento:

- La trombocitopenia causada por el carboplatino está en función directa de la AUC, la cual, a su vez, depende de la eliminación del fármaco original por los riñones. Es posible prefijar la AUC buscada, con base en la depuración de creatinina.
- La medición seriada de los niveles de 5-fluorouracilo en plasma permite ajustar las dosis de modo que mejoren los índices de respuesta en pacientes con eliminación rápida del fármaco y así evitar toxicidad en los que tienen eliminación lenta de fármacos.

Cuadro 60-4

Hormonas y antagonistas.

TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES FARMACOLÓGICOS COMUNES	ENFERMEDADES
Supresores corticosuprarrenales	Mitotano (*o,p'*-DDD)	Cáncer de corteza suprarrenal.
Adrenocorticoesteroides	Prednisona (se cuenta con otros preparados equivalentes)	Leucemia linfocítica aguda y crónica; linfoma no-Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; cáncer de mama; mieloma múltiple.
Progestágenos	Caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol	Cáncer de endometrio y mama.
Estrógenos	Dietilestilbestrol; etinilestradiol (se cuenta con otros preparados)	Cáncer de mama y de próstata.
Antiestrógenos	Tamoxifen, toremifen	Cáncer de mama.
Inhibidores de aromatasa	Anastrozol, letrozol, exemestano	Cáncer de mama.
Andrógenos	Propionato de testosterona, fluoximesterona (se cuenta con otros preparados)	Cáncer de mama.
Antiandrógenos	Flutamida, casodex	Cáncer de próstata.
Análogo de GnRH	Leuprolida	Cáncer de próstata.

- La administración de metotrexato en grandes dosis obliga a la medición seriada del nivel del fármaco para identificar a pacientes expuestos al gran riesgo de insuficiencia renal y mielosupresión severa. Los pacientes sometidos a concentraciones inapropiadamente grandes de metotrexato en puntos cronológicos específicos, pueden evitar la toxicidad si se les administra leucovorina, y en casos extremos, por diálisis o administración de una enzima desdobladora de metotrexato y un fármaco sin interés comercial como la glucarpidasa (Voraxaze, carboxipeptidasa G2 obtenida por bioingeniería).

PRUEBAS MOLECULARES PARA SELECCIONAR PACIENTES PARA QUIMIOTERAPIA. Se han utilizado con frecuencia cada vez mayor métodos moleculares para identificar a pacientes que posiblemente se beneficien de su aplicación y también para detectar a los que están expuestos al máximo riesgo de mostrar efectos tóxicos.

La investigación antes del tratamiento se ha tornado práctica corriente para seleccionar pacientes que se someterán a hormonoterapia del cáncer mamario y para la administración de anticuerpos como el trastuzumab (*receptor hr-2/neu*) y rituximab (*CD20*). La presencia del gen *k-ras* mutado denota que el cáncer colorrectal de un enfermo no reaccionará a los anticuerpos contra EGFR; las mutaciones de EGFR denotarán 70% de posibilidad de respuesta a erlotinib y gefitinib, ambos inhibidores de dicho receptor. Los métodos moleculares para identificar tumores, a pesar de que no se utilizan *sistemáticamente* en el tratamiento tradicional con citotóxicos, podrían mejorar los resultados al concordar los pacientes con los fármacos, que tal vez sean eficaces contra mutaciones que conducen a la proliferación o la supervivencia tumorales. Ejemplos de blancos promisorios en la quimioterapia de tumores sólidos son las mutaciones de *b-Raf*, *HER 2/neu* y *Alk*, que aparecen en subgrupos de tumores sólidos en pacientes.

Las diferencias hereditarias en los polimorfismos de las secuencias de proteínas o en los niveles de expresión de RNA, influyen en la toxicidad y la respuesta antitumoral. Por ejemplo, las repeticiones en tándem de la región promotora del gen que codifica la timidilato sintasa, que es el sitio en que actúa el 5-fluorouracilo, determinan el nivel de expresión de la enzima. Un aumento en las repeticiones se acompaña de incremento de la expresión génica, menor incidencia de toxicidad y decremento en el índice de respuesta en sujetos con cáncer colorrectal. Los polimorfismos en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa, cuyo producto se encarga de degradar el 5-fluorouracilo, se acompañan de menor actividad de la enzima y un riesgo significativo de toxicidad abrumadora del medicamento, particularmente en los casos raros de individuos que son homocigotos de genes polimórficos. Otros polimorfismos al parecer afectan la eliminación y la actividad terapéutica de los antineoplásicos, que incluyen tamoxifen, metotrexato, irinotecan y 6-mercaptopurina.

La definición de la expresión génica, en la cual se examinan de manera aleatoria los niveles de RNA mensajero de miles de genes por medio de arreglos o conjuntos génicos, ha permitido conocer perfiles tumorales fuertemente vinculados con las metástasis. La expresión del factor de transcripción HOX B13 guarda relación con recidivas de la

Cuadro 60-5

Agentes diversos.

TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES FARMACOLÓGICOS COMUNES	ENFERMEDADES
Urea sustituida	Hidroxiurea	Leucemia mielógena crónica; policitemia verdadera; trombocitosis esencial.
Agentes de diferenciación	Tretinoína, trióxido de arsénico	Leucemia promielocítica aguda.
	Inhibidor de la histona desacetilasa (vorinostat)	Linfoma cutáneo de células T.
Inhibidores de la proteína tirosina cinasa	Imatinib	Leucemia mielógena crónica; tumores estromatosos de tubo digestivo (GIST); síndrome de hipereosinofilia.
	Dasatinib, nilotinib	Leucemia mielógena crónica.
	Gefitinib, erlotinib	Inhibidores de EGFR: cáncer no microcítico pulmonar.
	Sorafenib	Cáncer hepatocelular; cáncer renal.
	Sunitinib	GIST, cáncer de riñones.
	Lapatinib	Cáncer de mama.
Inhibidor de proteasoma	Bortezonib	Mieloma múltiple.
Modificadores de respuesta biológica	Interferón-α, interleucina-2	Tricoleucemia; sarcoma de Kaposi; melanoma; carcinoide; carcinoma de células renales; linfoma no-Hodgkin; micosis fungoide; leucemia mielógena crónica.
Inmunomoduladores	Talidomida	Mieloma múltiple.
	Lenalidomida	Mielodisplasia (síndrome $5q^-$); mieloma múltiple.
Inhibidores de mTOR	Temsirolimus, everolimus	Cáncer de riñón.
Anticuerpos monoclonales		(Consúltense los cuadros 62-1 y 62-2).

enfermedad en pacientes que reciben hormonoterapia posoperatoria en el tratamiento de cáncer de mama. Los perfiles de expresión génica también permiten anticipar el beneficio de la quimioterapia posoperatoria en mujeres con cáncer mamario y la respuesta de las pacientes de cáncer ovárico al tratamiento basado en platino. Es posible que nuevas pruebas moleculares y su empleo más amplio acorten el tiempo para el desarrollo y la aprobación de nuevos fármacos, y sean útiles para evitar los costos y efectos tóxicos de medicamentos ineficaces y, por consiguiente, mejoren los resultados para los pacientes.

NOTA DE PRECAUCIÓN. Aunque los progresos en el descubrimiento de fármacos y la definición del perfil molecular de tumores son hechos promisorios para mejorar los resultados del tratamiento antineoplásico, hay que emitir una nota precautoria en cuanto a todos los regímenes terapéuticos, lo que justifica su énfasis. *La farmacocinética y las toxicidades de fármacos antineoplásicos varían de un paciente a otro*. Es imperativo *identificar tempranamente los efectos tóxicos, modificar las dosis, o interrumpir el uso de fármacos nocivos* para aliviar los síntomas y disminuir los riesgos, y *brindar atención vigorosa de apoyo* (transfusiones de plaquetas, antibióticos y factores de crecimiento hematopoyético). Los efectos tóxicos en el corazón, los pulmones o los riñones pueden ser irreversibles si se identifican tardíamente en su evolución y originar daño permanente de órganos o incluso la muerte. Por fortuna, los efectos mencionados se pueden llevar al mínimo con su identificación temprana y el cumplimiento de protocolos estandarizados y de las directrices para el uso de medicamentos.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

61 capítulo Fármacos citotóxicos

I. Fármacos alquilantes y complejos de coordinación con platino

En 1942, Louis Goodman y Alfred Gilman, autores de este libro, comenzaron los estudios clínicos con mostazas nitrogenadas intravenosas en pacientes con linfoma, lo que inició la era moderna de los antineoplásicos. En esta clase de farmacoterapia se usan seis tipos principales de fármacos alquilantes:

- Mostazas nitrogenadas.
- Etileneiminas.
- Sulfonatos de alquilo.
- Nitrosureas.
- Triacenos.
- Fármacos metiladores del DNA, incluida procarbacina, temozolomida y dacarbacina.

Además, debido a las similitudes en sus mecanismos de acción y resistencia, los complejos con platino se discuten junto con los compuestos alquilantes típicos, aunque no alquilan el DNA, sino que forman aductos metálicos covalentes con DNA.

Los antineoplásicos alquilantes tienen en común la propiedad de formar intermediarios de ion carbonio muy reactivos. Estos intermediarios reactivos se unen por enlaces covalentes a sitios con alta densidad de electrones, como los grupos fosfatos, aminas, sulfhidrilos e hidroxilo. Sus efectos quimioterapéuticos y citotóxicos tienen relación directa con la alquilación de las aminas reactivas, oxígenos y fosfatos del DNA. Los mecanismos generales de acción de los fármacos alquilantes se ilustran en la figura 61-1 con la mecloretamina (mostaza nitrogenada). La citotoxicidad extrema de los alquilantes bifuncionales tiene una relación estrecha con los enlaces entre las cadenas del DNA.

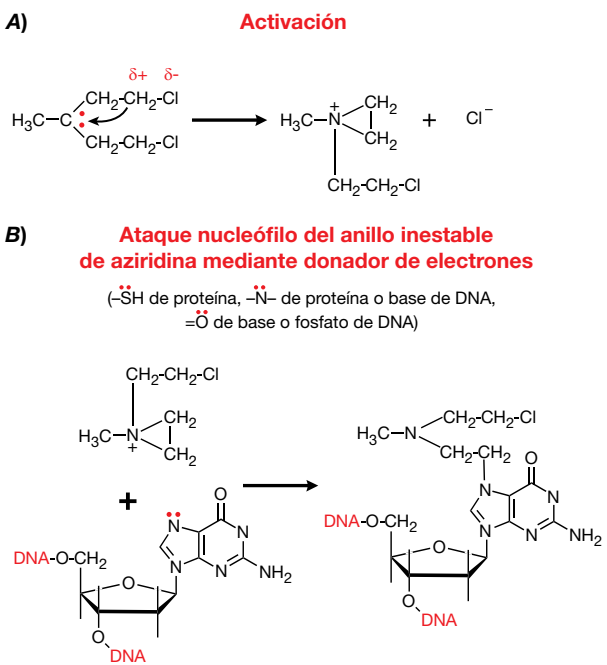


Figura 61-1 *Mecanismo de acción de fármacos alquilantes.* ***A)*** Reacción de activación. ***B)*** Alquilación de N^7 de guanina.

Se desconoce la causa final de la muerte celular relacionada con el daño al DNA. Las respuestas celulares específicas incluyen paro del ciclo celular e intentos por reparar el DNA. El complejo enzimático reparador específico usado depende de dos factores: la química del aducto formado y la capacidad de reparación de la célula afectada. El proceso de reconocer y reparar el DNA casi siempre requiere un complejo de reparación por escisión de nucleótido (NER, *nucleotide excision repair*) intacto, pero puede diferir con cada fármaco y cada tumor. Como alternativa, la identificación del DNA con daño extenso mediante p53 puede activar la apoptosis. Las mutaciones de p53 producen resistencia al compuesto alquilante.

Relaciones entre estructura y actividad. Aunque estos fármacos alquilantes comparten la capacidad de alquilar moléculas de importancia biológica, la modificación de la estructura cloroetilamino básica cambia la reactividad, la afinidad lipófila, el transporte activo a través de las membranas biológicas, sitios de ataque macromolecular y mecanismos de reparación del DNA, todo lo cual determina la actividad del fármaco *in vivo*. Con varios de los compuestos más valiosos (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida), las fracciones alquilantes activas se generan *in vivo* mediante metabolismo hepático (figura 61-2). En el capítulo 61 de la 12a. edición de la obra original se encuentran los detalles de la activación metabólica y las relaciones entre estructura y actividad de estos compuestos.

El fármaco alquilante aprobado en fecha más reciente, la **bendamustina**, tiene los grupos reactivos cloroetilo típicos unidos a una columna de benzoimidazol (bencimidazol). Es probable que las propiedades y actividades únicas de este fármaco provengan de su estructura semejante a la purina; el fármaco genera enlaces cruzados en el DNA con reparación lenta, carece de resistencia cruzada con otros alquilantes típicos y tiene actividad significativa en la leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocitic leukemia*) y linfomas macrocíticos resistentes a los alquilantes estándar. Una clase de alquilante transfiere al DNA grupos metilo en lugar de etilo. El derivado **triaceno** 5-(3,3-dimetil-1-triaceno)-imidazol-4-carboxamida, casi siempre llamado **dacarbacina** o **DTIC**, es el prototipo de los compuestos

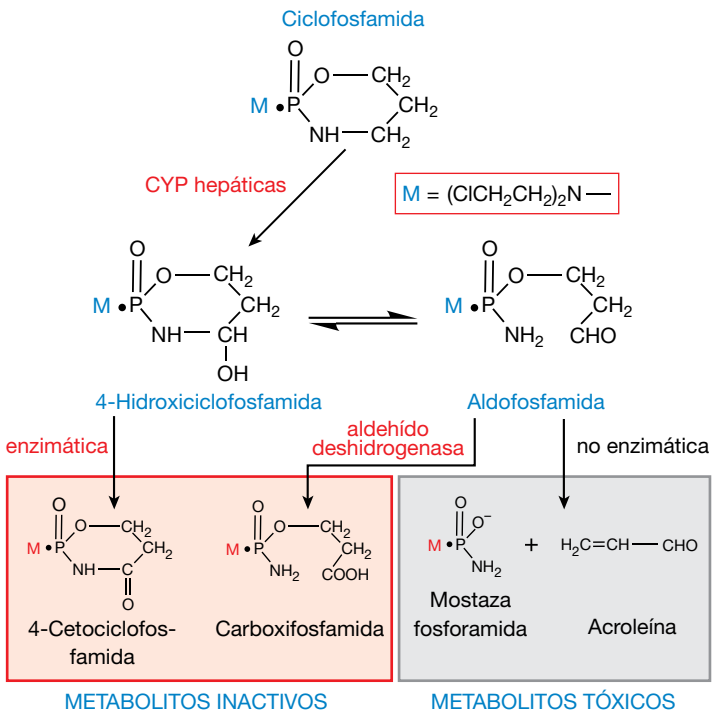


Figura 61-2 *Activación metabólica de la ciclofosfamida.* La ciclofosfamida se activa (hidroxila) mediante CYP2B, con transporte subsiguiente del intermediario activado a los sitios de acción. La selectividad de la ciclofosfamida contra ciertos tejidos malignos puede derivar en parte de la capacidad de los tejidos normales para degradar los intermediarios activados mediante la aldehído deshidrogenasa, glutatión transferasa y otras vías. La ifosfamida tiene estructura similar a la ciclofosfamida: mientras la ciclofosfamida tiene dos grupos cloroetilo en el átomo de nitrógeno exocíclico, uno de los dos grupos cloroetilo de la ifosfamida está en el nitrógeno fosforamida cíclico del anillo oxazafosforina. La ifosfamida se activa mediante la CYP3A4 hepática. La activación de la ifosfamida es más lenta, con mayor síntesis de metabolitos clorados y cloroacetaldehído. Es probable que estas diferencias en el metabolismo expliquen las dosis más altas de ifosfamida que se requieren para obtener efectos tóxicos equivalentes, la mayor neurotoxicidad de ifosfamida y quizá las diferencias en los espectros antitumorales de ciclofosfamida e ifosfamida.

metiladores. La dacarbacina requiere la activación inicial mediante enzimas CYP hepáticas a través de una reacción de *N*-desmetilación. En la célula blanco, la división espontánea del metabolito, metil-triaceno-imidazol-carboxamida (MTIC), genera una fracción alquilante, un ion metil diazonio. Un triaceno relacionado, la temozolomida, experimenta activación espontánea no enzimática a MTIC y tiene actividad significativa contra gliomas.

Las **nitrosureas**, que incluyen compuestos como 1,3-*bis*-(2-cloroetil)-1-nitrosurea (carmustina [BCNU]), 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosurea (lomustina [CCNU]) y su derivado metilo (semustina [metil-CCNU]), así como el antibiótico estreptozocina (estreptozotocina), ejercen su efecto citotóxico mediante la degradación espontánea hasta un alquilante intermedio, el ion 2-cloroetil diazonio. Como sucede con las mostazas nitrogenadas, los enlaces cruzados entre las cadenas parecen ser la lesión principal causante de la citotoxicidad de las nitrosureas. La figura 61-3 muestra las reacciones de las nitrosureas con macromoléculas.

Los **derivados estables de etileneimina** tienen actividad antitumoral; la trietilenemelamina (**TEM**) y la trietilenetiofosforamida (**tiotepa**) se han usado en la clínica. En dosis estándar, la tiotepa produce poca toxicidad, aparte de la mielosupresión; también se usa en regímenes de quimioterapia en dosis elevadas, en los que causa toxicidad mucosa y del sistema nervioso central (SNC). La altretamina (hexametilmelamina [**HMM**]) tiene similitud química con la TEM. Las metilmelaminas se someten a *N*-desmetilación mediante los microsomas hepáticos, con liberación de formaldehído; existe una relación directa entre el grado de desmetilación y su actividad antitumoral en sistemas modelo.

Los **ésteres de ácidos sulfónicos de alcano** alquilan el DNA mediante la liberación de radicales metilo. El busulfán es valioso en la quimioterapia antineoplásica de dosis elevada.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES

Acciones citotóxicas. La capacidad de los alquilantes para interferir con la integridad y función del DNA, y para inducir la muerte celular en tejidos con proliferación rápida, establece la base para sus propiedades terapéuticas y tóxicas. Los efectos agudos se manifiestan sobre todo en los tejidos con proliferación rápida. Sin embargo, ciertos alquilantes pueden tener efectos dañinos en los tejidos con índices bajos de mitosis en condiciones normales (p. ej., hígado, riñones y linfocitos maduros); los efectos en estos tejidos casi siempre son tardíos. La letalidad de la alquilación del

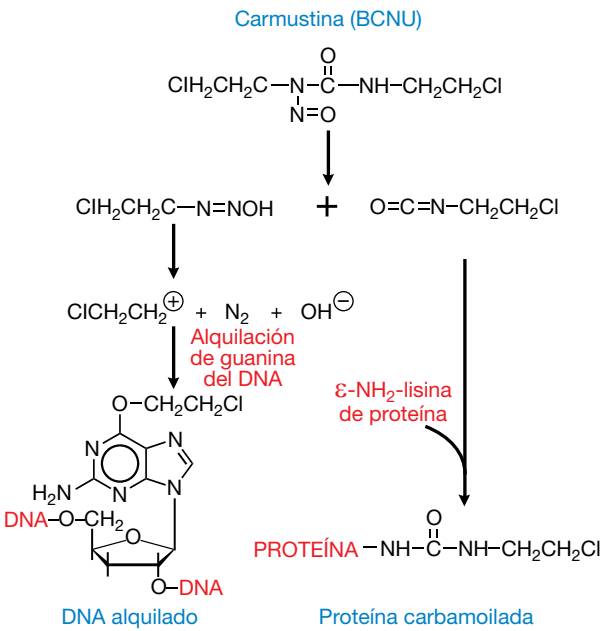


Figura 61-3 *Generación de intermediarios de carmustina (BCNU) por la alquilación y carbamilación.* El ion 2-cloroetil diazonio, un electrófilo potente, puede alquilar las bases guanina, citidina y adenina. El desplazamiento del átomo de halógeno que así puede generar enlaces cruzados entre cadenas o dentro de una misma cadena de DNA. La formación de enlaces cruzados después de la reacción inicial de alquilación procede despacio y puede revertirse mediante la enzima reparadora de DNA O^6-alquil, metil guanina metiltransferasa (MGMT), que desplaza el aducto cloroetilo de su unión con la guanina en una reacción suicida. Cuando la misma enzima se expresa en gliomas humanos, causa resistencia a las nitrosureas y otros fármacos metiladores, incluidos DTIC, temozolomida y procarbacina.

DNA depende de la identificación del aducto, la creación de roturas en las cadenas de DNA mediante las enzimas reparadoras y de una respuesta apoptósica intacta. En células que no se dividen, el daño al DNA activa un punto de revisión que depende de la presencia de un gen p53 normal. Las células bloqueadas en la interfase G_1/S reparan la alquilación del DNA o experimentan apoptosis. Las células malignas con p53 mutante o ausente no pueden suspender la progresión del ciclo celular, no experimentan apoptosis y son resistentes a estos fármacos.

Aunque el DNA es el objetivo final de todos los fármacos alquilantes, existe una distinción crucial entre los fármacos bifuncionales, en los que predominan los efectos citotóxicos, y los fármacos metiladores con una sola función (procarbacina, temozolomida), que tienen mayor capacidad mutágena y carcinógena. Esto sugiere que el enlace cruzado entre las cadenas de DNA es una amenaza mucho mayor para la supervivencia celular que los otros efectos, como la alquilación de bases individuales y la despurinación resultante con escisión de una cadena. Por el contrario, la metilación simple puede evitarse mediante las DNA polimerasas, lo que conduce a reacciones de emparejamiento erróneo que modifican de manera permanente la secuencia del DNA. Estas nuevas secuencias se transmiten a generaciones subsiguientes y pueden ser mutágenas o carcinógenas. Algunos compuestos metiladores, como la procarbacina, tienen un efecto carcinógeno elevado.

Los sistemas para identificación de aductos y los sistemas de reparación del DNA tienen funciones importantes en la eliminación de aductos, por lo que determinan la selectividad de acción contra tipos celulares particulares y la adquisición de resistencia a los compuestos alquilantes. La alquilación de una sola cadena de DNA (monoaductos) se repara mediante la vía de reparación de escisión de nucleótidos; los enlaces cruzados menos frecuentes requieren la participación de unión final no homóloga, una vía proclive a los errores, o la vía de recombinación homóloga sin errores. Después de la infusión del fármaco en humanos, los monoaductos aparecen en poco tiempo y alcanzan su concentración máxima en las 2 h siguientes a la exposición farmacológica, mientras que los enlaces cruzados alcanzan su nivel máximo a las 8 h. La semivida para reparación de aductos varía entre los tejidos normales y los tumores; en las células mononucleares de sangre periférica, los monoaductos y los enlaces cruzados desaparecen con una semivida de 12 a 16 horas.

El proceso de reparación depende de la presencia y el funcionamiento exacto de múltiples proteínas. Su ausencia o mutación, como en la anemia de Fanconi o el síndrome de ataxia telangiectasia, genera una sensibilidad extrema a los compuestos que producen enlaces cruzados del DNA, como la mitomicina, cisplatino o alquilantes típicos. Otras enzimas reparadoras son específicas para eliminar aductos metilo y etilo del O-6 de la guanina (MGMT) y para reparar la alquilación del N-3 de la adenina y el N-7 de la guanina (3-metiladenina-DNA glucosilasa). La expresión elevada de MGMT protege a las células de los efectos citotóxicos de las nitrosureas y los compuestos metiladores, y les confiere resistencia farmacológica, mientras que la metilación y silenciamiento del gen en los tumores cerebrales se relaciona con respuesta clínica a BCNU y temozolomida. La bendamustina difiere de los alquilantes cloroetilo típicos porque activa la reparación de una escisión de base, en lugar de la reparación de una rotura bicatenaria más compleja o MGMT. Esto influye en la pausa fisiológica de las células que contienen aductos en puntos de revisión mitótica y conduce a la catástrofe mitótica, en lugar de la apoptosis; no requiere que p53 esté intacto para causar citotoxicidad.

La detección de los aductos de DNA es un paso esencial en los intentos para promover la reparación y al final conduce a la apoptosis. La vía de Fanconi, consistente en 12 proteínas, reconoce aductos y señala la necesidad de reparación causada por una amplia variedad de fármacos e irradiación que dañan el DNA. La ausencia o desactivación de componentes de esta vía aumenta la sensibilidad al daño del DNA. Por el contrario, para los fármacos metiladores, nitrosureas, cisplatino, carboplatino y análogos de tiopurina, la vía para la reparación de los errores de emparejamiento (MMR, *mismatch repair*) es esencial para la citotoxicidad y produce roturas en la cadena de sitios donde se forman aductos, lo que causa discrepancia en el emparejamiento de los residuos de timina y activa la apoptosis.

Mecanismos de resistencia a compuestos alquilantes. La resistencia a un fármaco alquilante se desarrolla de manera rápida cuando se usa como fármaco único. Los cambios bioquímicos específicos implicados en el desarrollo de resistencia incluyen:

- Penetración disminuida de los fármacos transportados de manera activa (mecloretamina y melfalán).
- Aumento de las concentraciones intracelulares de sustancias nucleófilas, sobre todo tioles como glutatión, que pueden conjugarse con los intermediarios electrófilos y volverlos menos tóxicos.
- Aumento en la actividad de las vías de reparación del DNA, que difieren para los distintos compuestos alquilantes.
- Aumento en el ritmo de degradación metabólica de las formas activadas de ciclofosfamida e ifosfamida hasta sus metabolitos tipo ceto y carboxi inactivos mediante la aldehído deshidrogenasa (figura 61-2), y desintoxicación de la mayoría de los intermediarios alquilantes mediante las transferasas de glutatión (GSH, *glutathione*).
- La pérdida de la capacidad para reconocer aductos formados por nitrosureas y compuestos metiladores, como resultado de la capacidad defectuosa de las proteínas para reparación de los errores de emparejamiento (MMR), confiere resistencia, al igual que la función defectuosa del punto de revisión, a todos los fármacos alquilantes.
- La alteración de las vías apoptósicas, con expresión excesiva de bcl-2, por ejemplo, confiere resistencia.

TOXICIDAD DE LOS COMPUESTOS ALQUILANTES

MÉDULA ÓSEA. Los fármacos alquilantes difieren en sus patrones de actividad antitumoral, así como en los sitios e intensidad de sus efectos farmacológicos secundarios. La mayoría causa toxicidad limitante de la dosis a los elementos de la médula ósea y en menor medida, a la mucosa intestinal. La mayoría de los fármacos alquilantes (o sea, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida e ifosfamida) producen mielosupresión aguda, con nadir de la cuenta de granulocitos en sangre periférica a los seis a 10 días y recuperación en 14 a 21 días. La ciclofosfamida tiene menos efectos en la cifra de plaquetas en sangre periférica que los otros fármacos. El busulfán suprime todos los elementos sanguíneos, sobre todo las células madre, y puede producir una mielosupresión prolongada y acumulativa que dura meses, incluso años. Por esta razón, se usa como régimen preparatorio en el alotrasplante de médula ósea. La carmustina y otras cloroetilnitrosureas producen supresión tardía y prolongada de plaquetas y granulocitos, y alcanza el nadir cuatro a seis semanas después de administrar el fármaco y se revierte después con lentitud. Los fármacos alquilantes suprimen la inmunidad celular y humoral, lo que se ha usado en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias. La inmunosupresión es reversible con las dosis usuales, pero puede haber infecciones oportunistas durante el tratamiento prolongado.

MUCOSA. Los alquilantes son muy tóxicos para las células de la mucosa en división y para los folículos pilosos, lo que causa ulceración de la mucosa bucal, desnudamiento intestinal y alopecia. Los efectos mucosos resultan muy dañinos en los protocolos de quimioterapia con dosis altas relacionados con reconstitución de la médula ósea, ya que predisponen a la septicemia bacteriana proveniente del tubo digestivo. En estos protocolos, la ciclofosfamida, melfalán y tiotepa tienen la ventaja de causar menos daño mucoso que otros fármacos. Sin embargo, en los protocolos de dosis altas existen otros efectos farmacológicos secundarios que se vuelven limitantes (cuadro 61-1).

SISTEMA NERVIOSO. La náusea y el vómito son frecuentes después de la administración de mostaza nitrogenada o BCNU. La ifosfamida es el fármaco con mayor toxicidad neurológica de esta clase; puede causar alteración del estado mental, coma, convulsiones generalizadas y ataxia cerebelar. Estos efectos farmacológicos secundarios se deben a la liberación de cloroacetaldehído de la cadena colateral cloroetilo unida por fosfato de la ifosfamida. Las dosis altas de busulfán pueden causar convulsiones, además acelera la eliminación de difenilhidantoinato, un fármaco anticonvulsivo.

OTROS ÓRGANOS. Todos los fármacos alquilantes, incluida la temozolomida, causan fibrosis pulmonar, casi siempre varios meses después del tratamiento. En regímenes de dosis altas, sobre todo los que incluyen busulfán o BCNU, el daño endotelial vascular puede desencadenar enfermedad venooclusiva (VOD, *veno-occlusive disease*) del hígado, un efecto farmacológico secundario a menudo letal que revierte con éxito el fármaco experimental defibrotida. Después de múltiples ciclos terapéuticos, las nitrosureas y la ifosfamida pueden causar insuficiencia renal. La ciclofosfamida y la ifosfamida liberan un metabolito tóxico para los riñones y vías urinarias, la acroleína, que causa cistitis hemorrágica grave en los regímenes de dosis altas. Este efecto farmacológico secundario puede prevenirse con la administración concomitante de 2-mercaptoetanosulfonato (mesna), que se conjuga con la acroleína en la orina. La ifosfamida en dosis altas para trasplante causa toxicidad renal crónica, a menudo irreversible. La nefrotoxicidad se relaciona con la dosis total del fármaco y su frecuencia es mayor en niños menores de cinco años. Es probable que el síndrome se deba al cloroacetaldehído y la acroleína excretados en la orina.

Los alquilantes más inestables (p. ej., mecloretamina y las nitrosureas) tienen propiedades vesicantes intensas, su empleo repetido daña las venas y en caso de extravasación produce ulceración. Todos los fármacos alquilantes tienen

Cuadro 61-1

Efectos farmacológicos secundarios extramedulares limitantes de la dosis de los alquilantes individuales.

FÁRMACO	MTD[a] (mg/m^2)	AUMENTO DE LA DOSIS CORRIENTE	TOXICIDAD ORGÁNICA PRINCIPAL
Ciclofosfamida	7 000	7	Cardiaca, VOD hepática
Ifosfamida	16 000	2.7	Renal, SNC, VOD hepática
Tiotepa	1 000	18	GI, SNC, VOD hepática
Melfalán	180	5.6	GI, VOD hepática
Busulfán	640	9	GI, VOD hepática
Carmustina (BCNU)	1 050	5.3	Pulmonar, VOD hepática
Cisplatino	200	2	PN, renal
Carboplatino	2 000	5	Renal, PN, VOD hepática

SNC, sistema nervioso central; GI, gastrointestinal; PN, neuropatía periférica; VOD, enfermedad venooclusiva.
[a] Dosis máxima tolerada (MTD; acumulativa) en protocolos terapéuticos.

efectos farmacológicos secundarios en los sistemas reproductores masculinos y femeninos; causan amenorrea que a menudo es permanente, sobre todo en mujeres perimenopáusicas, y azoospermia irreversible en los varones.

Leucemogénesis. Los alquilantes son muy leucemógenos. La leucemia no linfocítica aguda, a menudo relacionada con deleciones parciales o totales de los cromosomas 5 o 7, alcanza su incidencia máxima ~ 4 años después del tratamiento y afecta hasta al 5% de los pacientes tratados con regímenes que incluyen alquilantes. La leucemia a menudo va precedida por un periodo de neutropenia o anemia y la morfología de la médula ósea es consistente con la mielodisplasia. El melfalán, las nitrosureas y el fármaco metilador procarbacina tienen la mayor propensión a causar leucemia, mientras ésta es menos frecuente después del uso de ciclofosfamida.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

MECLORETAMINA

El clorhidrato de mecloretamina fue la primera mostaza nitrogenada usada clínicamente y es el fármaco más reactivo de esta clase. Se usa en forma tópica para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*) en forma de solución que se mezcla con rapidez y se aplica en las áreas afectadas. Se ha sustituido por la ciclofosfamida, melfalán y otros compuestos alquilantes más estables.

Las reacciones locales graves de los tejidos expuestos requieren inyección intravenosa rápida de mecloretamina, en la mayoría de los casos. La mecloretamina experimenta degradación química rápida, en cuestión de minutos (modificada de manera notable por el pH), conforme se combina con agua o nucleófilos celulares. Las principales manifestaciones tóxicas de la mecloretamina son náusea, vómito, lagrimeo y mielosupresión. La leucopenia y trombocitopenia limitan la cantidad de fármaco que puede administrarse en una serie terapéutica individual.

CICLOFOSFAMIDA

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La ciclofosfamida se absorbe bien cuando se administra por vía oral y se activa hasta el intermediario 4-hidroxi (figura 61-2). Su ritmo de activación metabólica varía de manera significativa de un paciente a otro y aumenta con las dosis sucesivas en los regímenes de dosis altas, pero parece ser saturable cuando el ritmo de infusión es > 4 g/90 min y si la concentración del compuesto es > 150 μM. La 4-hidroxiciclofosfamida puede oxidarse más por efecto de la aldehído oxidasa, ya sea en el hígado o en el tejido tumoral, hasta metabolitos inactivos. El metabolito hidroxilo de ifosfamida también se desactiva por la aldehído deshidrogenasa. La 4-hidroxiciclofosfamida y su tautómero, aldofosfamida, viajan en la circulación hasta las células tumorales, donde la aldofosfamida se separa de manera espontánea y genera cantidades estequiométricas de la mostaza fosforamida y acroleína. La mostaza fosforamida ejerce los efectos antitumorales, mientras que la acroleína causa cistitis hemorrágica, frecuente durante el tratamiento con ciclofosfamida. Los pacientes deben recibir hidratación intravenosa vigorosa durante el tratamiento con dosis altas. La hemorragia vesical resistente puede ser potencialmente letal y requiere cistectomía para controlar la hemorragia. Se ha observado secreción inadecuada de la hormona antidiurética, casi siempre en dosis > 50 mg/kg (capítulo 25). Es importante tener presente la posibilidad de intoxicación por agua, ya que estos pacientes casi siempre se hidratan de manera vigorosa.

El tratamiento previo con inductores de CYP, como fenobarbital, acelera la activación de los azoxifosforenos, pero no altera la exposición total a los metabolitos activos en el tiempo, ni afecta la toxicidad o la eficacia. La ciclofosfamida puede usarse en dosis completas en pacientes con insuficiencia renal, ya que se elimina mediante metabolismo hepático. Los enfermos con disfunción hepática significativa (bilirrubina < 3 mg/100 ml) deben recibir dosis más bajas. La C_p máxima se alcanza una hora después de la administración oral; la semivida del compuesto original en el plasma es ~ 7 h.

Usos terapéuticos. La ciclofosfamida se administra por vía oral o intravenosa. Las dosis recomendadas varían mucho y deben consultarse los protocolos clásicos para determinar el esquema y la dosis de ciclofosfamida en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos. Como fármaco único, se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg/m^2 durante 14 días para pacientes con linfomas y CLL. Se usan dosis más altas de 500 mg/m^2 por vía intravenosa cada dos a cuatro semanas en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer mamario y linfomas. El nadir de los neutrófilos de 500 a 1 000 células/mm^3 casi siempre sirve como límite inferior para ajustar la posología en el tratamiento prolongado. En regímenes que incluyen rescate con células madre de médula ósea o periféricas, la ciclofosfamida puede administrarse en dosis de 5 a 7 g/m^2 en un periodo de tres a cinco días. Es posible que hayan ulceración del tubo digestivo, cistitis (contrarrestada con mesna y diuresis) y con menor frecuencia, toxicidad pulmonar, renal, hepática y cardiaca (necrosis miocárdica hemorrágica) después del tratamiento en dosis altas con dosis totales > 200 mg/kg.

El espectro clínico de actividad de la ciclofosfamida es muy amplio. Es un componente esencial de muchas combinaciones farmacológicas efectivas para linfomas no Hodgkin, otras neoplasias malignas linfoides, cánceres mamario y ovárico y tumores sólidos en niños. Se han reportado remisiones completas y presuntas curaciones cuando se administra ciclofosfamida como fármaco único después del linfoma de Burkitt. Con frecuencia se usa combinada con doxorrubicina y un taxano como tratamiento adyuvante después de la cirugía para cáncer mamario. Debido a sus

potentes propiedades inmunosupresoras, la ciclofosfamida se ha usado en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, como la granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y síndrome nefrótico. Se recomienda cautela para considerar este fármaco en trastornos no neoplásicos, no sólo por sus efectos farmacológicos secundarios agudos, también por su capacidad para inducir esterilidad, teratogénesis y leucemia.

IFOSFAMIDA

La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida. Al principio, la toxicidad grave de las vías urinarias y el SNC limitaron el uso de la ifosfamida, pero la hidratación adecuada y la administración simultánea de mesna redujo su toxicidad vesical.

Usos terapéuticos. La ifosfamida está aprobada para el tratamiento del cáncer testicular de células germinales recidivante y a menudo se usa como primer tratamiento para los sarcomas en niños y adultos. Es un componente frecuente de los regímenes de quimioterapia en dosis altas con rescate de médula ósea o células madre. En estos regímenes, con dosis totales de 12 a 14 g/m^2, este fármaco puede causar toxicidad neurológica grave que incluye alucinaciones, coma y muerte; los síntomas aparecen 12 h a siete días después de la primera infusión de ifosfamida. Esta toxicidad puede ser resultado de un metabolito, el cloroacetaldehído. La ifosfamida también causa náusea, vómito, anorexia, leucopenia, nefrotoxicidad y VOD del hígado. En los regímenes que no buscan la mieloablación, la ifosfamida se administra en infusión intravenosa por lo menos durante 30 min en dosis ≤ 1.2 g/m^2 durante cinco días. Se administra mesna por vía intravenosa en bolos, en dosis equivalentes al 20% de la dosis de ifosfamida al mismo tiempo que ésta, además de 20% más 4 y 8 h más tarde, para que la dosis total de mesna sea 60% de la dosis de ifosfamida. Como alternativa, el mesna puede administrarse al mismo tiempo en una sola dosis igual a la dosis de ifosfamida. Los pacientes también deben recibir al menos 2 L de líquidos orales o intravenosos al día. Los ciclos terapéuticos se repiten cada tres a cuatro semanas.

Farmacocinética. La ifosfamida tiene una semivida de eliminación plasmática ~ 1.5 h después de dosis de 3.8 a 5 g/m^2 y un poco más corta con dosis menores; su farmacocinética es muy variable por los ritmos distintos de metabolismo hepático (véase leyenda de figura 61-2).

Toxicidad. La ifosfamida tiene el mismo perfil de toxicidad que la ciclofosfamida, aunque causa mayor supresión plaquetaria, toxicidad neurológica, nefrotoxicidad y en ausencia de mesna, daño urotelial.

MELFALÁN

Este fármaco alquilante se usa sobre todo para tratar el mieloma múltiple y con menor frecuencia, en quimioterapia de dosis altas con trasplante de médula. Las acciones farmacológicas y citotóxicas generales de melfalán son similares a las de otros alquilantes bifuncionales. Este fármaco no es vesicante.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El melfalán oral se absorbe de manera inconsistente; para la mayoría de las indicaciones se administra en infusión intravenosa. Su semivida plasmática es ~ 45 a 90 min; 10 a 15% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. Los pacientes con hipofunción renal pueden desarrollar mielosupresión grave de manera inesperada.

Usos terapéuticos. Para el mieloma múltiple, el melfalán se administra en dosis de 4 a 10 mg por vía oral durante cuatro a siete días cada 28 días, con dexametasona o talidomida. El tratamiento se repite a intervalos de cuatro semanas, basados en la respuesta y la tolerancia. Los ajustes en la dosis deben basarse en los resultados de la biometría hemática. El melfalán también puede usarse en regímenes para mieloablación seguidos de reconstitución de la médula ósea o células madre de sangre periférica, en dosis de 180 a 200 mg/m^2. La toxicidad principal de melfalán es hemática y similar a la de otros alquilantes. La náusea y el vómito son menos frecuentes. Este fármaco causa menos alopecia y, raras veces, disfunción renal o hepática.

CLORAMBUCILO

Los efectos citotóxicos del clorambucilo en la médula ósea, órganos linfoides y tejidos epiteliales son similares a los observados con otras mostazas nitrogenadas. Como fármaco oral, el clorambucilo es muy tolerable en dosis diarias bajas y permite el ajuste flexible de las cuentas celulares. Las dosis orales ≥ 20 mg pueden causar náusea y vómito.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La absorción oral del clorambucilo es adecuada y confiable. Su semivida plasmática es ~ 1.5 h y se hidroliza hasta productos inactivos.

Usos terapéuticos. El clorambucilo se usa casi de manera exclusiva en el tratamiento de CLL, para lo cual ha sustituido a la fludarabina y la ciclofosfamida. En el tratamiento de la CLL, la dosis diaria de clorambucilo es 0.1 a 0.2 mg/kg administrada una vez al día y continuada por tres a seis semanas. Ante la caída en la cuenta total de leucocitos periféricos o la mejoría clínica, la dosis se ajusta para mantener cifras aceptables de neutrófilos y plaquetas. A menudo se requiere un régimen de mantenimiento (casi siempre 2 mg al día) para mantener la respuesta clínica. El tratamiento con clorambucilo puede continuarse durante meses o años, y su efecto se logra de manera gradual y a menudo sin toxicidad significativa para la médula ósea comprometida. Es posible inducir hipoplasia marcada de la médula ósea con las dosis excesivas, pero los efectos mielosupresores son moderados, graduales y reversibles en

poco tiempo. Rara vez causa molestias GI, azoospermia, amenorrea, fibrosis pulmonar, convulsiones, dermatitis y hepatotoxicidad. Se observó un aumento notable en la incidencia de leucemia mielocítica aguda (AML, *acute myelocytic leukemia*) y otros tumores en el tratamiento de la policitemia verdadera y en personas con cáncer mamario que recibieron clorambucilo como quimioterapia adyuvante.

BENDAMUSTINA

Este fármaco está aprobado para el tratamiento de la CLL y linfoma no Hodgkin. La bendamustina se administra en dosis de infusión intravenosa durante 30 min, en dosis de 100 mg/m^2 al día los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días. Están indicadas dosis más bajas en pacientes con tratamiento intenso previo. La bendamustina se degrada con rapidez por interacción con sulfhidrilo y formación de aductos con macromoléculas; menos de 5% del compuesto original se excreta en la orina sin cambios. La *N*-desmetilación y la oxidación generan metabolitos con actividad antitumoral, pero menor que la de la molécula original. La semivida plasmática del fármaco original es ~ 30 min. El patrón de toxicidad clínica de la bendamustina es típico de los alquilantes, con mielosupresión reversible en poco tiempo y mucositis, ambas casi siempre tolerables.

FÁRMACOS ALQUILANTES DIVERSOS

Aunque las mostazas nitrogenadas que contienen grupos cloroetilo constituyen la clase más usual de compuestos alquilantes, hay alquilantes alternativos con mayor estabilidad química y actividad bien definida en tipos específicos de cáncer que son valiosos en la práctica clínica.

ETILENEIMINAS Y METILMELAMINAS

ALTRETAMINA

La altretamina (hexametilmelamina) tiene estructura similar a la TEM (tetramina). Se desconoce su mecanismo exacto de citotoxicidad. Actúa como tratamiento paliativo para el cáncer ovárico persistente o recurrente después del tratamiento combinado basado en cisplatino. La dosis usual de altretamina como fármaco único en cáncer ovárico es 260 mg/m^2 al día dividido en cuatro dosis durante 14 o 21 días consecutivos de un ciclo de 28 días, hasta por 12 ciclos.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La altretamina se absorbe bien del tubo digestivo; su semivida de eliminación es de 4 a 10 h. El fármaco se somete a desmetilación rápida en el hígado; sus principales metabolitos son la pentametilmelamina y la tetrametilmelamina.

Toxicidad clínica. Los principales efectos farmacológicos secundarios de la altretamina son la mielosupresión y la neurotoxicidad. La altretamina causa neurotoxicidad periférica y central (ataxia, depresión, confusión, somnolencia, alucinaciones, mareo y vértigo). Los síntomas neurológicos disminuyen cuando se suspende el tratamiento. Deben practicarse una biometría hemática periférica y un examen neurológico antes de iniciar cada serie terapéutica. El fármaco debe interrumpirse al menos 14 días y reiniciarse después en una dosis más baja de 200 mg/m^2 al día, si la cifra de leucocitos disminuye a < 2 000 células/mm^3 o la de plaquetas cae a < 75 000/mm^3; o si aparecen síntomas neurotóxicos o GI intolerables. Si los síntomas neurológicos no se estabilizan con el esquema de dosis reducida, la altretamina debe suspenderse. La náusea y el vómito también son reacciones adversas frecuentes y pueden limitar la dosis. En ocasiones la insuficiencia renal obliga a suspender el fármaco. Otras reacciones adversas incluyen exantema, alopecia y toxicidad hepática. Es posible la hipotensión ortostática grave, con riesgo para la vida, en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*), amitriptilina, imipramina o fenelcina al mismo tiempo que la altretamina.

TIOTEPA

La tiotepa consiste en tres grupos de etileneimina estabilizados mediante la unión con la base tiofosforilo nucleófila. Su aplicación actual es principalmente en regímenes de quimioterapia en dosis altas. Tanto tiotepa como su metabolito primario desulfurado, trietilenfosforamida (TEPA), al cual se convierte con rapidez por efecto de las enzimas CYP hepáticas, forman enlaces cruzados en el DNA.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La TEPA se vuelve la forma predominante del fármaco presente en el plasma horas después de administrar tiotepa. La semivida plasmática del compuesto original es 1.2 a 2 h. TEPA tiene una semivida más prolongada, de 3 a 24 h. La farmacocinética de la tiotepa es la misma en niños y adultos en dosis convencionales (≤ 80 mg/m^2); la semivida del fármaco y el metabolito no cambian en niños que reciben dosis altas de 300 mg/m^2 durante tres días. Menos de 10% del fármaco administrado aparece en la orina en su forma original o como el metabolito primario.

Toxicidad clínica. Los efectos farmacológicos secundarios incluyen mielosupresión y, en menor medida, mucositis. La mielosupresión tiende a desarrollarse un poco más tarde con la ciclofosfamida, el nadir leucopénico se alcanza en dos semanas y el de las plaquetas en tres. En dosis elevadas, la tiotepa puede causar síntomas neurotóxicos, incluidos coma y convulsiones.

SULFONATOS DE ALQUILO

BUSULFÁN

El busulfán tiene pocas acciones farmacológicas aparte de la mielosupresión en dosis convencionales y, antes del advenimiento del mesilato de imatinib, era un fármaco común para pacientes en la fase crónica de la leucemia mielocítica, y causaba pancitopenia intensa y prolongada en algunos pacientes. Ahora, el busulfán se usa sobre todo en los regímenes de dosis altas, en los que los efectos farmacológicos secundarios importantes son fibrosis pulmonar, daño mucoso del tubo digestivo y VOD hepática.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El busulfán se absorbe bien después de la administración oral en dosis de 2 a 6 mg al día; su semivida plasmática es de 2 a 3 h. El fármaco se conjuga hasta GSH mediante la GSTA1A, y se metaboliza aún más en vías dependientes de CYP; su principal metabolito urinario es el ácido metano sulfónico. En dosis altas, los niños < 18 años de edad eliminan el fármaco dos a cuatro veces más rápido que los adultos y toleran dosis más altas. La depuración del busulfán varía mucho de un paciente a otro. La VOD se relaciona con un área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) grande (AUC > 1 500 μM × min) con la concentración farmacológica máxima y depuración lenta, lo que da lugar a las recomendaciones para ajustar la dosis con base en la vigilancia de la concentración farmacológica. Una concentración deseada en equilibrio dinámico de 600 a 900 ng/ml en el plasma de los adultos o un AUC < 1 000 μM × min en niños logra un balance adecuado entre toxicidad y beneficio terapéutico.

Usos terapéuticos. Durante el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*), la dosis oral inicial de busulfán varía según la cifra total de leucocitos y la gravedad de la enfermedad; se usan dosis diarias de 2 a 8 mg en adultos (~ 60 μg/kg o 1.8 mg/m^2 para niños) para iniciar el tratamiento y luego se ajustan según las respuestas hematológica y clínica, con la finalidad de reducir la cuenta total de leucocitos a ≤ 10 000 células/mm^3. Por lo general no se observa un descenso en la cuenta de leucocitos en los primeros 10 a 15 días de tratamiento, y en realidad puede aumentar durante este periodo. Como la cuenta de leucocitos puede caer durante más de un mes después de suspender el fármaco, se recomienda suspender el busulfán cuando la cantidad total de leucocitos ha disminuido a ~ 15 000 células/mm^3. Por lo general, se recupera una cantidad normal de leucocitos en 12 a 20 semanas. Durante la remisión, se reanuda el tratamiento diario cuando la cuenta total de leucocitos llega a ~ 50 000 células/mm^3. La dosis diaria de mantenimiento es de 1 a 3 mg.

En el tratamiento con dosis elevadas se administran dosis de 1 mg/kg cada 6 h durante cuatro días, con ajustes basados en la farmacocinética. Deben usarse anticonvulsivos al mismo tiempo como protección contra la toxicidad del SNC, incluidas convulsiones tonicoclónicas que pueden ocurrir varias horas después de cada dosis. Aunque el difenilhidantoinato es una elección frecuente, éste induce las enzimas GST que metabolizan el busulfán, lo que reduce ~ 20% el AUC. En pacientes que requieren anticonvulsivos concomitantes, se recomiendan benzodiacepinas que no inducen enzimas, como lorazepam y clonazepam, como alternativa al difenilhidantoinato. Por consiguiente, si se usa éste al mismo tiempo, es preciso vigilar la concentración plasmática de busulfán para ajustar la dosis.

Toxicidad clínica. Los efectos farmacológicos secundarios de busulfán se relacionan con sus propiedades mielosupresoras; puede haber trombocitopenia prolongada. En ocasiones, los pacientes experimentan náusea, vómito y diarrea. El uso prolongado causa impotencia, esterilidad, amenorrea y malformaciones fetales. Pocas veces, los pacientes desarrollan astenia e hipotensión. Las dosis altas de busulfán causan VOD del hígado en ≤ 10% de los pacientes, así como convulsiones, cistitis hemorrágica, alopecia permanente y cataratas. La coincidencia de VOD y hepatotoxicidad aumenta con la administración concurrente de fármacos que inhiben las enzimas CYP, como los imidazoles y metronidazol, quizá porque inhiben la depuración del busulfán y sus metabolitos tóxicos.

NITROSUREAS

Las nitrosureas tienen una función importante en el tratamiento de los tumores cerebrales, así como aplicación ocasional en el tratamiento de los linfomas y en regímenes de dosis altas con reconstitución de la médula ósea. Actúan como alquilantes bifuncionales, pero difieren de las mostazas nitrogenadas convencionales en sus propiedades farmacológicas y toxicológicas.

La carmustina (BCNU) y la lomustina (CCNU) son lipófilos, por lo que cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica, una propiedad importante en el tratamiento de los tumores cerebrales. Desafortunadamente, salvo por la estreptozocina, las nitrosureas causan mielosupresión profunda y tardía, con recuperación cuatro a seis semanas después de una sola dosis. El tratamiento prolongado con nitrosureas, en particular con semustina (metil-CCNU), causa insuficiencia renal. Como con otros fármacos alquilantes, las nitrosureas tienen alto potencial carcinógeno y mutágeno. Generan fracciones alquilantes y carbamilantes (figura 61-3).

CARMUSTINA (BCNU)

El principal efecto de la carmustina es su alquilación del DNA en la posición O^6-guanina, un aducto que repara MGMT. La metilación del promotor MGMT inhibe su expresión en ~ 30% de los gliomas primarios y se relaciona con la sensibilidad de las nitrosureas. En dosis altas con rescate de la médula ósea, la carmustina produce VOD hepática, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal y leucemia secundaria.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La carmustina es inestable en solución acuosa y en los líquidos corporales. Después de la infusión intravenosa, desaparece del plasma con una semivida muy variable ≥ 15 a 90 min. Cerca de 30 a 80% del fármaco aparece en la orina en 24 h como producto de degradación. Los metabolitos alquilantes entran pronto al líquido cefalorraquídeo (LCR), donde su concentración llega al 15 a 30% de la concentración plasmática concurrente.

Usos terapéuticos. La carmustina (BiCNU) se administra por vía intravenosa en dosis de 150 a 200 mg/m^2, se suministra en infusión durante 1 a 2 h y se repite cada seis semanas. Por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la carmustina se ha usado en el tratamiento de gliomas malignos. Existe una oblea de carmustina implantable para usarla como adjunto a la cirugía y la radiación en pacientes con glioma de alto grado de malignidad recién diagnosticado, y como adjunto a la cirugía para el glioblastoma multiforme recurrente.

ESTREPTOZOCINA

La estreptozocina (o estreptozotocina) tiene una fracción metilnitrosurea (MNU) unida con el carbono 2 de la glucosa. Tiene una gran afinidad por las células de los islotes de Langerhans y causa diabetes en animales de laboratorio.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La estreptozocina se degrada con rapidez después de su administración intravenosa. La semivida del fármaco es ~ 15 min. Sólo 10 a 20% de la dosis se recupera intacta en la orina.

Usos terapéuticos. La estreptozocina se usa en el tratamiento del carcinoma de células del islote pancreático humano y tumores carcinoides malignos. Se administra por vía intravenosa, 500 mg/m^2 una vez al día durante cinco días; esta serie terapéutica se repite cada seis semanas. Como alternativa pueden administrarse 1 000 mg/m^2 cada semana durante dos semanas y la dosis semanal puede incrementarse a un máximo de 1 500 mg/m^2, según se tolere. Con frecuencia causa náusea. Casi dos tercios de los sujetos experimentan toxicidad renal o hepática reversible leve; en < 10% de los pacientes, la toxicidad renal se acumula con cada dosis y puede derivar en insuficiencia renal irreversible. La estreptozocina no debe administrarse con otros fármacos nefrotóxicos. La toxicidad hematológica (anemia, leucopenia, trombocitopenia) ocurre en 20% de los pacientes.

TRIAZENOS

DACARBACINA (DTIC)

La dacarbacina funciona como un fármaco metilador después de su activación metabólica hasta el metabolito monometil triazeno, MTIC. Mata células en todas las fases del ciclo celular. La resistencia se adjudica a la eliminación de grupos metilo de las bases O^6-guanina en el DNA por acción de MGMT.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La dacarbacina se administra por vía intravenosa. Después de una fase inicial rápida (semivida ~ 20 min), la dacarbacina se elimina del plasma, con semivida terminal ~ 5 h. La semivida se prolonga en presencia de enfermedad hepática o renal. Casi 50% del compuesto se excreta intacto en la orina por secreción tubular.

Usos terapéuticos. La indicación clínica principal para dacarbacina es en la quimioterapia de la enfermedad de Hodgkin. En combinación con otros fármacos para esta neoplasia, la dacarbacina se administra en dosis de 150 mg/m^2 al día durante cinco días, repetido cada cuatro semanas; puede usarse sola como dosis única de 375 mg/m^2, repetida cada 15 días. Tiene efectividad modesta contra el melanoma maligno y los sarcomas en adultos. Para melanoma maligno, la dacarbacina se administra en dosis de 2 a 4.5 mg/kg al día por un periodo de 10 días, repetido cada 28 días; una alternativa es administrar 250 mg/m^2 al día durante cinco días y repetir cada tres semanas. La extravasación del fármaco causa daño tisular y dolor intenso.

Toxicidad. La DTIC causa náusea y vómito en > 90% de los pacientes; el vómito casi siempre comienza 1 a 3 h después de la administración y puede durar hasta 12 h. La mielosupresión, con leucopenia y trombocitopenia es leve y se revierte con facilidad en una a dos semanas. Puede haber un síndrome gripal. La hepatotoxicidad, alopecia, rubor facial, neurotoxicidad y reacciones dermatológicas son reacciones adversas menos frecuentes.

TEMOZOLOMIDA

La temozolomida es el fármaco corriente en combinación con la radioterapia para pacientes con glioma maligno o astrocitoma. La temozolomida, como la dacarbacina, forma el metabolito metilador MTIC y mata las células en todas las fases del ciclo celular.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La temozolomida se administra por vía oral o intravenosa en dosis ~ 200 mg/día; su biodisponibilidad se aproxima al 100%. La concentración plasmática del fármaco original disminuye con semivida de 1 a 2 h. El metabolito activo principal MTIC alcanza la concentración plasmática máxima (150 ng/ml) 90 min después de la dosis y disminuye con una semivida de 2 h. Se recupera poco fármaco intacto en la orina, y el principal metabolito es el imidazol inactivo carboxamida.

Toxicidad. La toxicidad de la temozolomida refleja a la de la DTIC. Es necesaria la vigilancia hematológica para guiar los intervalos de administración.

METILHIDRACINAS

PROCARBACINA

La procarbacina se usa como tratamiento de segunda línea en tumores cerebrales malignos.

Acción citotóxica. La actividad antineoplásica de la procarbacina se debe a su conversión por metabolismo oxidativo hepático mediado por CYP en una especie alquilante muy reactiva que metila el DNA. La procarbacina activada puede causar daño cromosómico, incluidas roturas en las cromátides y traslocaciones, consistentes con sus efectos mutágenos y carcinógenos. La resistencia a la procarbacina se desarrolla con rapidez cuando se usa como fármaco único; un mecanismo de resistencia se debe al aumento en la expresión de MGMT, que repara la metilación de guanina.

Farmacocinética. El comportamiento farmacocinético de procarbacina todavía no se define del todo. El fármaco se metaboliza extensamente mediante las enzimas CYP hepáticas hasta intermediarios azo, metilazoxi y bencilazoxi, que se encuentran en el plasma y dan lugar a los metabolitos alquilantes en las células tumorales. En los pacientes con cáncer cerebral, el uso concurrente de anticonvulsivos que inducen las enzimas CYP hepáticas no causa cambios significativos en la farmacocinética del fármaco original.

Usos terapéuticos. La dosis recomendada de procarbacina para adultos es 100 mg/m^2 al día durante 10 a 14 días en regímenes combinados, como MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbacina y prednisona) para enfermedad de Hodgkin. El fármaco rara vez se usa en la práctica actual.

Toxicidad. Los efectos farmacológicos secundarios más frecuentes incluyen leucopenia y trombocitopenia, que comienzan durante la segunda semana del tratamiento y se revierten dos semanas después de terminarlo. Los síntomas del tubo digestivo, como náusea leve y vómito, ocurren en la mayoría de los pacientes; hay diarrea y exantema en 5 a 10% de los casos. También se han reportado trastornos conductuales. Como la procarbacina aumenta los efectos sedantes, debe evitarse el uso concomitante de depresores del SNC. El fármaco es un inhibidor débil de la MAO; bloquea el metabolismo de las catecolaminas, simpaticomiméticos y la tiramina dietética, y puede causar hipertensión en pacientes expuestos a éstos. La procarbacina tiene acciones semejantes al disulfiram, por lo que debe evitarse el consumo de alcohol. El fármaco tiene un alto potencial carcinógeno, mutágeno y teratógeno, y se relaciona con un riesgo de 5 a 10% de leucemia aguda en pacientes tratados con MOPP. El riesgo más alto es para los pacientes que reciben radioterapia. La procarbacina es un inmunosupresor potente. Causa esterilidad, sobre todo en varones.

COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE PLATINO

Los complejos de coordinación de platino tienen una amplia actividad antineoplásica y se han convertido en la base del tratamiento para cánceres de ovario, de cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón y colon. Aunque el cisplatino y otros complejos de platino no forman intermediarios de ion carbonio como otros fármacos alquilantes ni alquilan el DNA, se unen mediante enlaces covalentes con los sitios nucleófilos en el DNA y comparten muchos atributos farmacológicos con los alquilantes.

MECANISMO DE ACCIÓN. El cisplatino, carboplatino y oxaliplatino entran a las células mediante un transportador activo para Cu^{2+}, CTR1, y al hacerlo degradan el transportador. Los compuestos se expulsan de manera activa de las células mediante los transportadores para cobre ATP7A y ATP7B, así como la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1); es probable que la expresión variable de estos transportadores contribuya a la resistencia clínica. Dentro de la célula, los ligandos cloro, ciclohexano u oxalato de los análogos son desplazados por moléculas de agua, lo que genera una molécula con carga positiva que reacciona con los sitios nucleófilos del DNA y las proteínas.

La hidratación del cisplatino se favorece con las concentraciones bajas de Cl^- dentro de la célula y en la orina. Las concentraciones altas de Cl^- estabilizan el fármaco, lo que explica la efectividad de la diuresis con Cl^- para prevenir la nefrotoxicidad. Los complejos de platino activados pueden reaccionar con regiones ricas en electrones, como los sulfhidrilos, y con varios sitios del DNA, donde forman enlaces entre las dos cadenas y entre dos puntos de la misma cadena. Los aductos DNA-platino inhiben la replicación y trascripción; causan roturas en una o ambas cadenas y codificación errónea; si son identificados por p53 y otras proteínas de puntos de verificación, inducen la apoptosis. La formación del aducto es un factor predictivo importante de la respuesta clínica. Los análogos difieren en la conformación de los aductos y los efectos del aducto en la estructura y función del DNA. El oxaliplatino y el carboplatino forman aductos con más lentitud. Los aductos del oxaliplatino son más voluminosos y menos fáciles de reparar, generan un patrón de distorsión distinto en la hélice del DNA y difieren de los aductos del cisplatino en el patrón de enlaces hidrógeno con segmentos adyacentes del DNA.

A diferencia de los análogos del platino, el oxaliplatino causa citotoxicidad que no depende de la presencia de proteínas del grupo de gran movilidad (HMG, *high mobility group*), necesarias para otros derivados del platino. Los cánceres testiculares tienen una elevada concentración de proteínas HMG y son muy sensibles al cisplatino. Los cánceres mamarios de tipo basal, como los que tienen mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, carecen de amplificación *Her 2* y expresión de receptor hormonal, y parecen tener una susceptibilidad única al cisplatino por su intensificación de las

vías apoptósicas reguladas por p63 y p73. La especificidad del ciclo celular del cisplatino difiere entre los tipos celulares; los efectos de los enlaces cruzados son más pronunciados durante la fase S. Los análogos de platino son mutágenos, teratógenos y carcinógenos. La quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino para cáncer ovárico conlleva un aumento de cuatro veces en el riesgo de desarrollar leucemia secundaria.

Resistencia a los análogos del platino. Es probable que la resistencia a los análogos de platino sea multifactorial; los compuestos difieren en su grado de resistencia cruzada. El carboplatino comparte resistencia cruzada con cisplatino en la mayoría de los tumores experimentales, pero no el oxaliplatino. Diversos factores influyen en la sensibilidad a los análogos de platino en células experimentales, como la acumulación intracelular del fármaco y la concentración intracelular de glutatión y otros sulfhidrilos, como la metalotioneína, que se une con el fármaco y los desactiva, y reduce el ritmo de reparación de los aductos de DNA. La reparación de los aductos de platino-DNA requiere la participación de la vía NER. La inhibición o pérdida de NER aumenta la sensibilidad al platino en pacientes con cáncer ovárico, mientras que la expresión excesiva de componentes de NER se relaciona con escasa respuesta al tratamiento basado en cisplatino u oxaliplatino en cáncer pulmonar, colónico y gástrico.

La resistencia al platino, pero no al oxaliplatino, parece estar mediada en parte por la pérdida de función en las proteínas MMR. En ausencia de reparación efectiva de aductos DNA-platino, las células sensibles no pueden replicarse ni trascribir las porciones afectadas de la cadena de DNA. Algunas DNA polimerasas pueden evitar los aductos, lo que quizá contribuya a la resistencia. La expresión excesiva de los transportadores de salida de cobre, ATP7A y ATP7B, se relaciona con baja supervivencia después del tratamiento basado en cisplatino para el cáncer ovárico.

CISPLATINO

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la administración intravenosa, el cisplatino tiene una semivida de eliminación inicial de 25 a 50 min; después, la concentración del fármaco total (unido y libre) disminuye, con semivida ≥ 24 h. Más de 90% del platino en la sangre se une de manera covalente con las proteínas plasmáticas. Existen concentraciones altas de cisplatino en los riñones, hígado, intestino y testículos; el cisplatino penetra poco en el SNC. Sólo una pequeña parte del fármaco se excreta por vía renal en las primeras 6 h; para las 24 h, ya se excretó hasta 25%, pero a los cinco días se recupera en la orina hasta 43% de la dosis administrada, la mayor parte unida de manera covalente con proteínas y péptidos. La excreción biliar o intestinal del cisplatino es mínima.

Usos terapéuticos. El cisplatino se administra sólo por vía intravenosa. La dosis usual es 20 mg/m^2 al día durante cinco días, 20 a 30 mg a la semana durante tres o cuatro semanas, o 100 mg/m^2 administrada una vez cada cuatro semanas. *Para prevenir la toxicidad renal, es importante establecer diuresis de cloro mediante la infusión de 1a 2 L de solución salina normal antes del tratamiento.* A continuación, la cantidad adecuada de cisplatino se diluye en una solución que contiene glucosa, solución salina y manitol, y se administra por vía intravenosa durante 4 a 6 h. Como el aluminio desactiva el cisplatino, el fármaco no debe entrar en contacto con agujas ni otro equipo de infusión que contenga aluminio durante su preparación o administración.

El cisplatino combinado con bleomicina, etopósido, ifosfamida o vimblastina cura al 90% de los pacientes con cáncer testicular. Usado con paclitaxel, el cisplatino o carboplatino inducen una respuesta completa en la mayoría de pacientes con carcinoma ovárico. El cisplatino induce respuestas en el cáncer de la vejiga, cabeza y cuello, cérvix y endometrio; todas las formas de carcinoma pulmonar; carcinomas anal y rectal, y neoplasias de la infancia. Este fármaco también sensibiliza a las células a la radioterapia e intensifica el control de los tumores locales muy avanzados de pulmón, esófago y cabeza y cuello cuando se administra con radiación.

TOXICIDAD. La nefrotoxicidad inducida por el cisplatino se ha eliminado con la hidratación adecuada previa al tratamiento y la diuresis de cloro. La amifostina, un fármaco citoprotector tiofosfato, reduce la toxicidad renal relacionada con la administración repetida del cisplatino. La ototoxicidad causada por éste no se altera con la diuresis; se manifiesta por tinnitus y pérdida auditiva de las frecuencias altas. Casi todos los pacientes tienen náusea intensa y vómito, que por lo general se controla con antagonistas del receptor $5HT_3$, antagonistas del receptor NK1 y dosis altas de corticoesteroides (cuadro 46-6).

En dosis altas o después de múltiples ciclos terapéuticos, el cisplatino causa neuropatía periférica progresiva motora y sensitiva que puede agravarse después de la suspensión del fármaco y se intensifica con el uso subsiguiente o concomitante de taxanos u otros compuestos neurotóxicos. El cisplatino causa mielosupresión leve a moderada, con leucopenia y trombocitopenia transitorias. La anemia puede volverse prominente después de múltiples ciclos terapéuticos. Son frecuentes los trastornos electrolíticos, incluidos hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. La hipocalcemia e hipomagnesemia secundarias al daño tubular y pérdida renal de electrólitos puede causar tetania, si no se trata. Se recomienda la medición habitual de concentraciones de Mg^{2+} en plasma. La hiperuricemia, anemia hemolítica y alteraciones cardiacas son reacciones adversas raras. Las reacciones anafilactoides, caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión, pueden ocurrir minutos después de la administración y deben tratarse con la inyección intravenosa de epinefrina y corticoesteroides o antihistamínicos. El cisplatino se relaciona con el desarrollo de AML, casi siempre ≥ 4 años después del tratamiento.

CARBOPLATINO

Los mecanismos de acción y resistencia, y el espectro de actividad clínica del carboplatino son similares a los del cisplatino. Sin embargo, ambos fármacos difieren mucho en sus propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Como el carboplatino es mucho menos reactivo que el cisplatino, la mayor parte del fármaco en el plasma permanece en su forma original, sin unirse con proteínas. Casi todo el compuesto se elimina por excreción renal, con semivida ~ 2 h. Una pequeña fracción del platino se une de manera irreversible con las proteínas plasmáticas y desaparece despacio, con semivida ≥ 5 días.

Usos terapéuticos. El carboplatino y cisplatino tienen efectividad similar en el tratamiento del cáncer ovárico con reducción de volumen inferior a la óptima, cáncer pulmonar no microcítico y cáncer pulmonar microcítico en etapa avanzada; no obstante, el carboplatino es menos efectivo que el cisplatino en los cánceres de células germinales, cabeza y cuello, y esofágico. El carboplatino es una alternativa efectiva para los tumores sensibles en pacientes que no toleran el cisplatino a causa de insuficiencia renal, náusea resistente al tratamiento, deficiencia auditiva significativa o neuropatía, pero se debe ajustar de acuerdo con la función renal. Además, puede usarse en el tratamiento de dosis altas con rescate de médula ósea o células madre periféricas. El carboplatino se administra en infusión intravenosa durante al menos 15 min y se suministra una vez cada 21 a 28 días; la dosis de carboplatino debe ajustarse en proporción al descenso en la depuración de creatinina (CrCl) en pacientes con CrCl < 60 ml/min.

Toxicidad. El carboplatino es relativamente tolerable en la clínica, causa menos náusea, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que el cisplatino. La toxicidad limitante de la dosis de carboplatino es la mielosupresión, sobre todo la trombocitopenia. Puede causar una reacción de hipersensibilidad; en pacientes con una reacción leve, la premedicación, las dosis graduadas del fármaco y la infusión más prolongada permiten la desensibilización.

OXALIPLATINO

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El oxaliplatino tiene semivida plasmática corta, quizá como resultado de su captación rápida en los tejidos y su reactividad; la semivida inicial es ~ 17 min. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática ni en pacientes con CrCl ≥ 20 ml/min.

Usos terapéuticos. El oxaliplatino tiene un espectro de actividad antitumoral (cáncer colorrectal y gástrico) diferente al de otros fármacos de platino. Es probable que su efectividad en el cáncer colorrectal se deba a sus efectos independientes de MMR y HMG. También suprime la expresión de la timidilato sintasa (TS), la enzima sobre la que actúa el 5-fluoruracilo (5-FU), lo que puede producir sinergia de estos dos medicamentos. Está aprobado en combinación con 5-FU para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Toxicidad. Los efectos tóxicos del oxaliplatino que limitan su dosis son las neuropatías periféricas. Una forma aguda, a menudo desencadenada por la exposición a líquidos fríos, se manifiesta como parestesias y disestesias en las extremidades superiores e inferiores, boca y faringe. Un segundo tipo se relaciona con la dosis acumulativa y tiene rasgos similares a la neuropatía por cisplatino; 75% de los sujetos que reciben una dosis acumulativa de 1 560 mg/m^2 experimentan cierta neurotoxicidad sensitiva progresiva, con disestesias, ataxia y entumecimiento de las extremidades. La toxicidad hematológica es leve a moderada, excepto por las citopenias mediadas por mecanismos inmunitarios; la náusea se controla bien con antagonistas del receptor 5HT$_3$. El oxaliplatino causa leucemia y fibrosis pulmonar meses a años después de la administración. Puede causar una respuesta alérgica aguda con urticaria, hipotensión y broncoconstricción.

II. Antimetabolitos

ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico es un factor dietético esencial que por reducción enzimática se convierte en una serie de cofactores de tetrahidrofolato (FH_4) que aportan grupos metilo para la síntesis de precursores del DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas). La interferencia con el metabolismo del FH_4 reduce la capacidad celular para transferir un carbono y las reacciones de metilación necesarias en la síntesis de ribonucleótidos de purina y monofosfato de timidina (TMP), lo que inhibe la replicación del DNA.

La quimioterapia antifolato produjo las primeras remisiones impresionantes, aunque temporales, en la leucemia, y la primera curación de un tumor sólido, el coriocarcinoma. El descubrimiento de que el metotrexato (MTX) como inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR), también inhibe de manera directa las enzimas dependientes de la síntesis de purinas y timidilato nuevas ocasionó el desarrollo de análogos antifolato dirigidos de manera específica contra estas otras enzimas dependientes del folato (figura 61-4). Los nuevos congéneres tienen mayor capacidad de transportarse al interior de las células tumorales (pralatrexato) y ejercen su principal efecto inhibidor en la TS (raltitrexed), en los primeros pasos de la biosíntesis de purina (lometrexol) o en ambos (el antifolato con múltiples objetivos, premetrexed).

Mecanismo de acción. El objetivo primario del MTX es la enzima DHFR (figura 61-4). Para funcionar como cofactor en las reacciones de transferencia de un carbono, el folato debe reducirse a FH_4 mediante DHFR. Los inhibidores como MTX, con alta afinidad por DHFR (K_i ~ 0.01 a 0.2 nM), causan agotamiento parcial de los cofactores de FH_4 (+ ácido 5-10 metileno tetrahidrofólico y ácido N-10 formil tetrahidrofólico), necesarios para la síntesis de timidilato y purinas. Además, el metotrexato, como los folatos celulares, se convierte en una serie de poliglutamatos (MTX-PG) en las células normales y en las tumorales. Estos MTX-PG constituyen una forma de almacenamiento intracelular de folatos y análogos de folatos, lo que aumenta de manera drástica la potencia inhibidora del análogo en más sitios, incluidos TS y dos enzimas inmediatas de la vía biosintética de la purina. Los poliglutamatos de ácido dihidrofólico que se acumulan en las células proximales a la reacción bloqueada de la DHFR también actúan como inhibidores de TS y otras enzimas (figura 61-4).

Toxicidad grave; rescate. Como sucede con la mayoría de los antimetabolitos, el MTX sólo tiene selectividad parcial por las células tumorales y destruye en poco tiempo las células normales, como las del epitelio intestinal y la médula ósea. Los antagonistas del folato destruyen a las células durante la fase S del ciclo celular y son más efectivos cuando las células proliferan con rapidez. Los efectos tóxicos del MTX pueden terminarse con la administración de ácido folínico, una coenzima del folato reducida del todo que repone la reserva intracelular de los cofactores de FH_4.

Entrada y retención celulares. Como el ácido fólico y muchos de sus análogos son polares, casi no cruzan la barrera hematoencefálica y requieren mecanismos de transporte específicos para ingresar a las células de los mamíferos. En estas células existen tres sistemas para el ingreso del folato: 1) un receptor para folato que tiene gran afinidad por el ácido fólico, pero mucho menor capacidad para transportar MTX y otros análogos; 2) el transportador de folato reducido, la principal proteína de tránsito para MTX, raltitrexed, pemetrexed y la mayoría de los análogos, y 3) un transportador que se activa con el pH bajo. El transportador de folato reducido tiene una expresión marcada en el subtipo hiperdiploide de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), que tiene una

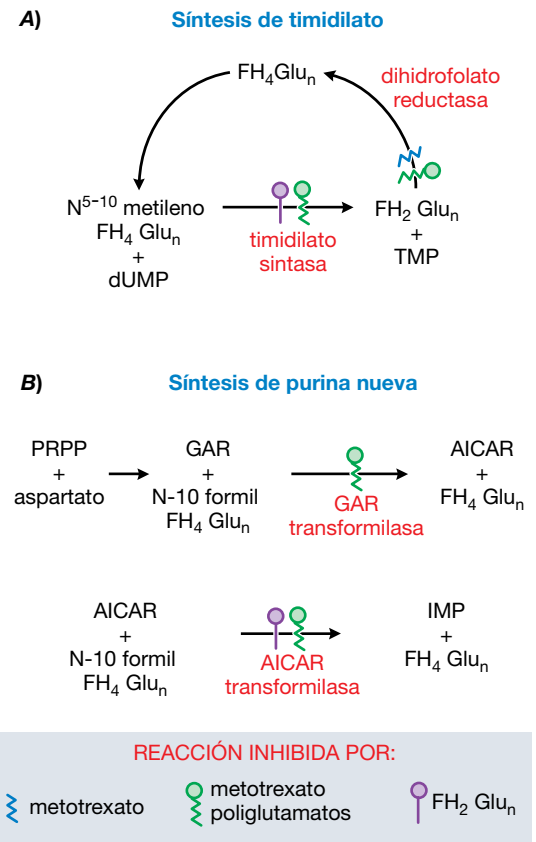


Figura 61-4 *Acciones del metotrexato y sus poliglutamatos.* AICAR, aminoimidazol carboxamida; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH_2Glu_n/FH_4Glu_n, dihidro/tetrahidro-folato poliglutamatos; GAR, ribonucleótido glicinamida; IMP, monofosfato de inosina; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato; TMP, monofosfato de timidina.

sensibilidad extrema al MTX. Una vez en la célula, se agregan residuos adicionales de glutamilo a la molécula mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Como estos poliglutamatos más grandes tienen cargas fuertes y casi no cruzan las membranas celulares, la poliglutamación sirve como mecanismo para atraparlos y podría explicar la retención prolongada de MTX en el epitelio coriónico (es un abortivo potente); en tumores derivados de este tejido, como el coriocarcinoma, y en tejidos normales sujetos a la toxicidad acumulativa del fármaco, como el hígado. Los folatos poliglutamilo y sus análogos tienen una afinidad mucho mayor que la forma monoglutamato por las enzimas dependientes del folato que se requieren para la síntesis de purina y timidilato, y tienen al menos la misma afinidad por DHFR.

Congéneres nuevos. Ya se identificaron nuevos antagonistas del folato que son mejores sustratos para el portador de folato reducido. En un esfuerzo por evitar el sistema de transporte membranario obligatorio y por facilitar la penetración de la barrera hematoencefálica, también se sintetizaron antagonistas del folato liposolubles. El trimetrexato, un análogo liposoluble que carece de un glutamato terminal, tiene actividad antitumoral modesta, sobre todo en combinación con un residuo de ácido folínico. Sin embargo, es provechoso en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), en la que el ácido folínico proporciona un rescate diferencial del hospedador, pero no del parásito. El nuevo análogo del folato más importante, MTA o premetrexed, es una estructura pirrol-pirimidina. Se transporta con avidez a las células mediante el portador de folato reducido y se convierte en poliglutamatos que inhiben la TS y la glicina amida ribonucleótido transformilasa, además de la DHFR. Tiene actividad contra el cáncer ovárico, mesotelioma y adenocarcinomas pulmonares no microcíticos. El pemetrexed y sus poliglutamatos tienen un espectro un poco distinto de acciones bioquímicas. Como el MTX, el premetrexed inhibe la DHFR, pero como es un poliglutamato, inhibe aun con mayor potencia la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GART) y la TS. A diferencia del MTX, produce pocos cambios en la reserva de los folatos reducidos, lo que indica que predominan los sitios distales de inhibición (TS y GART). Su patrón de agotamiento de desoxinucleótidos también difiere; causa una caída más marcada en el trifosfato de timidina (TTP) que en otros trifosfatos. Como el MTX, induce p53 y el paro del ciclo celular, pero este efecto no depende de la inducción de p21. Un nuevo congénere, el pralatrexato, se capta mejor y se une con más poliglutamatos que el MTX, y está aprobado para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIFOLATOS. Es probable que la resistencia a MTX implique alteraciones en cada paso conocido de la acción del MTX, incluidos:

- Transporte deficiente de MTX a las células.
- Producción de formas alteradas de DHFR que tienen menor afinidad por el inhibidor.
- Mayores concentraciones de DHFR intracelular mediante amplificación génica o regulación génica alterada.
- Menor capacidad para sintetizar poliglutamatos de MTX.
- Mayor expresión de un transportador de salida del fármaco de la clase MRP (capítulo 5).

Las concentraciones de DHFR en las células leucémicas aumentan en las 24 h siguientes al tratamiento con MTX, quizá como resultado de la inducción de la síntesis de DHFR. La proteína libre DHFR puede unirse con su propio mensaje y reducir su propia traducción, mientras que el complejo DHFR-MTX no puede bloquear la traducción de DHFR. Con periodos más prolongados de exposición al fármaco, surgen poblaciones de células tumorales que contienen concentraciones muy altas de DHFR. Estas células contienen múltiples copias génicas de DHFR, ya sea en cromosomas diminutos dobles con inestabilidad mitótica (elementos cromosómicos adicionales) o en regiones cromosómicas con tinción homogénea y de integración estable, o amplicones. La amplificación génica similar de otras proteínas en diana se ha considerado en la resistencia a muchos fármacos antitumorales, incluidos 5-FU y pentostatina (2′-desoxicoformicina).

Las dosis altas de MTX permiten su entrada a las células con transporte defectuoso y permiten la acumulación intracelular de MTX en concentraciones que desactivan las grandes cantidades de DHFR. La comprensión de la resistencia a pemetrexed todavía es incompleta. En varias líneas celulares, la resistencia a este fármaco parece surgir de la pérdida del transporte de entrada, amplificación de TS, cambios en las vías biosintéticas de la purina o pérdida de la unión con poliglutamatos.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El MTX se absorbe con rapidez del tubo digestivo en dosis < 25 mg/m^2; las dosis más altas no se absorben de manera completa y siempre se administran por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa, el fármaco desaparece del plasma en forma trifásica. La rápida fase de distribución va seguida por una segunda fase, que refleja la depuración renal (semivida ~ 2 a 3 h). Una tercera fase tiene semivida ~ 8 a 10 h. Si esta fase terminal de desaparición se prolonga demasiado por insuficiencia renal, puede ser la causa de los principales efectos tóxicos del fármaco en la médula, epitelio GI y piel. La distribución de MTX en los espacios corporales, como la cavidad pleural o peritoneal, es más lenta. Sin embargo, si dichos espacios se expanden (p. ej., por ascitis o derrame pleural), pueden actuar como sitio de almacenamiento y liberación lenta del fármaco, lo que causa un incremento prolongado de la concentración plasmática y toxicidad medular más grave.

Cerca de 50% del MTX se une con las proteínas plasmáticas y puede desplazarse de la albúmina plasmática por múltiples fármacos (p. ej., sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol y difenilhidantoinato); debe tenerse cautela cuando estos fármacos se administran al mismo tiempo. Hasta 90% de una dosis determinada se excreta sin

cambios en la orina, sobre todo en las primeras 8 a 12 h. El metabolismo del MTX casi siempre es mínimo. Sin embargo, después de dosis altas, los metabolitos son fáciles de detectar; éstos incluyen el 7-hidroxi-MTX, que es potencialmente nefrotóxico. La excreción renal de MTX se produce por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Por tanto, el uso concurrente de fármacos que reducen el flujo sanguíneo renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *non-steroidal antiinflammatory drugs*]), que son nefrotóxicos (p. ej., cisplatino) o que son ácidos orgánicos débiles (p. ej., ácido acetilsalicílico, piperacilina) retrasa la excreción del fármaco y causa mielosupresión grave. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse en proporción a la hipofunción de los riñones, y deben evitarse los regímenes de dosis altas. Las concentraciones de MTX en LCR representan apenas 3% de aquellas en la circulación general en un equilibrio dinámico; por ello, las células neoplásicas en el SNC probablemente no se destruyan con los regímenes de dosis corrientes. Cuando se administran dosis altas de MTX, las concentraciones citotóxicas de MTX llegan al SNC. El MTX es retenido en forma de poliglutamatos por periodos prolongados (p. ej., semanas en los riñones, varios meses en el hígado).

La farmacogenética puede influir en la respuesta a los antifolatos y su toxicidad. La sustitución C677T en la metilenotetrahidrofolato reductasa disminuye la actividad de la enzima que genera el metilenotetrahidrofolato, el cofactor de la TS, por lo que aumenta la toxicidad de MTX. La presencia de este polimorfismo en las células leucémicas confiere mayor sensibilidad al MTX y podría modular también la toxicidad y el efecto terapéutico de pemetrexed, un inhibidor predominante de TS. De la misma manera, los polimorfismos en la región promotora de TS afectan su expresión y al modificar la cantidad intracelular de TS, modulan la respuesta y la toxicidad de los antifolatos y las fluoropirimidinas.

Usos terapéuticos. El MTX es un fármaco crucial en el tratamiento de la ALL infantil. Las dosis altas de MTX son muy valiosas para inducir y consolidar la remisión, así como para mantener las remisiones en esta enfermedad muy curable. Puede usarse una infusión de seis a 24 h de dosis relativamente altas de MTX cada dos a cuatro semanas (≥ 1 a 7.5 g/m^2), pero sólo cuando va seguido de rescate con ácido folínico antes de 24 h de la infusión de MTX. Para el tratamiento de mantenimiento, se administra cada semana en dosis de 20 mg/m^2 por vía oral. El resultado del tratamiento en niños mantiene una relación inversa con el ritmo de depuración del fármaco. Durante la infusión del MTX, las concentraciones altas en el equilibrio dinámico se relacionan con menor tasa de recidiva leucémica. El MTX tiene valor limitado en adultos con AML, salvo para el tratamiento y prevención de la meningitis leucémica. La administración intratecal de MTX se ha usado en la profilaxis de la leucemia o linfoma meníngeos y en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea. Esta vía de administración alcanza altas concentraciones de MTX en el LCR y también es efectiva en pacientes cuya enfermedad sistémica se ha vuelto resistente al MTX. La dosis intratecal recomendada en todos los pacientes > 3 años de edad es 12 mg. La dosis se repite cada cuatro días hasta que ya no hay evidencia de células malignas en el LCR. El ácido folínico puede administrarse para contrarrestar la toxicidad potencial del MTX que escapa hacia la circulación sistémica, aunque esto casi nunca es necesario. Como el MTX que se administra en el espacio lumbar se distribuye poco en las convexidades cerebrales, el fármaco puede administrarse mediante un reservorio intraventricular de Ommaya en el tratamiento de enfermedad intratecal activa. El MTX tiene valor establecido en el coriocarcinoma y los tumores trofoblásticos relacionados en las mujeres; se logra la curación en ~ 75% de los casos avanzados tratados en secuencia con MTX y dactinomicina, y en > 90% cuando el diagnóstico es inmediato. Para el coriocarcinoma, se administra 1 mg/kg de MTX por vía intramuscular en días alternos por cuatro dosis, alternado con ácido folínico (0.1 mg/kg en días alternos). Las series terapéuticas se repiten a intervalos de tres semanas, si la toxicidad lo permite; las concentraciones urinarias de gonadotropina coriónica humana beta se usan como guía sobre la persistencia de la enfermedad.

También se obtienen efectos provechosos con el tratamiento combinado en el linfoma de Burkitt y otros linfomas no Hodgkin. El MTX es un componente de los regímenes para carcinomas mamarios, de cabeza y cuello, ovario y vejiga. Las dosis altas de MTX con ácido folínico como rescate (*HDM-L, high-dose MTX with leucovorin rescue*) son un régimen estándar para el tratamiento adyuvante del osteosarcoma, produce una tasa elevada de respuesta completa en los linfomas del SNC. La administración de HDM-L puede tener toxicidad renal, quizá causada por la precipitación del fármaco, un ácido débil, en el líquido tubular ácido. Por tanto, son necesarios la hidratación vigorosa y la alcalinización de la orina antes de administrar el fármaco. Si los valores de MTX medidos 48 h después de administrar el fármaco son de 1 μM o más, deben administrarse dosis altas (100 mg/m^2) de ácido folínico hasta que la concentración plasmática de MTX caiga a < 50 nM. Con la hidratación adecuada y la alcalinización urinaria, y en pacientes con función renal normal, la incidencia de nefrotoxicidad después de HDM-L es < 2%. En pacientes con oliguria, la hemodiálisis intermitente es inefectiva para reducir la concentración de MTX. La hemodiálisis continua puede eliminar el fármaco a un ritmo ~ 50% respecto a la depuración en pacientes con función renal normal. Como alternativa, puede obtenerse una enzima que divide el MTX, la carboxipeptidasa G2, del *Cancer Therapy Evaluation Program* del *National Cancer Institute*. Las concentraciones plasmáticas de MTX caen ≥ 99% en cinco a 15 min después de administrar la enzima, con un rebote insignificante. La carboxipeptidasa G2 administrada por vía general tiene poco efecto en la concentración de MTX en el líquido cefalorraquídeo.

El MTX se usa en el tratamiento de psoriasis grave y discapacitante (capítulo 65) en dosis de 2.5 mg por vía oral durante cinco días, seguido de un periodo de reposo de al menos dos días, o 10 a 25 mg por vía intravenosa cada semana. También se usa en dosis bajas para inducir la remisión en la artritis reumatoide resistente al tratamiento. El MTX inhibe las reacciones inmunitarias mediadas por células y se usa para suprimir la enfermedad de injerto contra

hospedador en el alotrasplante de médula ósea y de órganos, así como en el tratamiento de la dermatomiositis, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Crohn (capítulos 35 y 47). El MTX también se usa como abortivo, casi siempre combinado con una prostaglandina (capítulo 66).

TOXICIDAD CLÍNICA. La toxicidad principal de los antifolatos se localiza en la médula ósea y el epitelio intestinal. Los pacientes tienen riesgo de hemorragia espontánea o infección potencialmente letal; a veces requieren transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de amplio espectro, si presentan fiebre. Los efectos farmacológicos secundarios casi siempre se revierten por completo en dos semanas, pero puede haber mielosupresión prolongada en pacientes con disfunción renal y excreción tardía del fármaco. La dosis de MTX (y quizá de pemetrexed) debe reducirse en proporción a cualquier descenso en la CrCL. Las reacciones adversas adicionales del MTX incluyen alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial alérgica, nefrotoxicidad (después de dosis altas), defectos en la oogénesis o espermatogénesis, aborto y teratogénesis. Las dosis bajas de MTX pueden causar cirrosis después del tratamiento continuo prolongado, como en los pacientes con psoriasis. La administración intratecal de MTX a menudo causa meningismo y una respuesta inflamatoria en el LCR. Raras veces causa convulsiones, coma y muerte. El ácido folínico no revierte la neurotoxicidad.

La reacción adversa del pemetrexed es igual a la de MTX, con el rasgo adicional de un exantema eritematoso y pruriginoso prominente en 40% de los pacientes. La dexametasona, 4 mg dos veces al día los días −1, 0 y +1, disminuye notablemente esta reacción adversa. La mielosupresión grave impredecible con pemetrexed, que se observa sobre todo en sujetos con homocisteinemia previa, se elimina casi por completo con la administración concurrente de ácido fólico en dosis bajas, 350 a 1 000 mg/día, desde una o dos semanas antes del pemetrexed y luego de manera continua mientras éste se use. Los pacientes deben recibir vitamina B_{12} intramuscular (1 mg) con la primera dosis de pemetrexed para corregir la posible deficiencia de esta vitamina. Estas dosis bajas de folato y B_{12} no comprometen el efecto terapéutico.

ANÁLOGOS DE LA PIRIMIDINA

Los antimetabolitos de la pirimidina abarcan un grupo diverso de fármacos que inhiben la función del RNA y el DNA. Las fluoropirimidinas y ciertos análogos de la purina (6-mercaptopurina y 6-tioguanina) inhiben la síntesis de los precursores esenciales del DNA. Otros, como los análogos de los nucleósidos citidina y adenosina, se incorporan en el DNA y bloquean su elongación y función. Otros efectos inhibidores de estos análogos contribuyen a su citotoxicidad y su capacidad para inducir diferenciación.

Acciones celulares de los antimetabolitos de pirimidina. Cuatro bases (figura 61-5) forman el DNA: dos pirimidinas (timina y citosina) y dos purinas (guanina y adenina). El RNA difiere en que incorpora uracilo en lugar de timina como una de sus bases. Las estrategias para inhibir la síntesis de DNA se basan en la capacidad para crear análogos de estos precursores que entren con facilidad a las células tumorales y se activen dentro de la célula. Por ejemplo, el análogo de pirimidina 5-FU se convierte en un desoxinucleótido, el monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que a su vez bloquea la enzima TS, necesaria para la conversión fisiológica de dUMP en dTMP, un componente del DNA. Otros análogos se incorporan en el DNA por sí mismos y bloquean su función.

Las células pueden producir purinas y pirimidinas nuevas y convertirlas en sus trifosfatos activos (dNTP), lo que aporta sustratos para la DNA polimerasa. De forma alternativa, las células salvan bases libres o sus desoxinucleósidos del torrente sanguíneo. Por tanto, las células pueden captar uracilo, guanina y sus análogos, y convertirlos en (desoxi) nucleótidos con la adición de grupos desoxirribosa y fosfato. Los análogos antitumorales de estas bases (5-FU, 6-tioguanina) pueden formularse como bases sustituidas simples. Otras bases, como la citosina, timina y adenina, y sus análogos sólo pueden usarse como desoxinucleósidos, que se transportan con facilidad al interior de las células y se activan hasta desoxinucleótidos mediante la cinasa intracelular. Por tanto, la citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C), gemcitabina, 5-azacitidina y los análogos de adenosina (cladribina) (figuras 61-5 y 61-6) son nucleósidos que las células captan con facilidad, los convierten en nucleótidos y los incorporan en el DNA.

El fosfato de fludarabina, un nucleótido, se desfosforila pronto en el plasma y libera el nucleósido que es captado pronto por las células. Los análogos pueden diferir de las bases fisiológicas de varias maneras: mediante la alteración del anillo de la purina o pirimidina; por alteración del azúcar unido con la base, como en el arabinósido de citosina; o mediante alteración de la base y el azúcar, como en el fosfato de fludarabina (figura 61-5). Estas alteraciones tienen efectos inhibidores en las vías enzimáticas y previenen la síntesis de DNA.

FLUORURACILO, CAPECITABINA Y FLOXURIDINA (FLUORODESOXIURIDINA)

El fluoruracilo está disponible como 5-FU, como derivado de la fluorodesoxiuridina (FUdR, no usado con frecuencia en la práctica clínica) y como profármaco, la capecitabina, que al final se convierte en 5-FU.

Mecanismos de acción. La 5-FU requiere conversión enzimática (ribosilación y fosforilación) en la forma de nucleótido que ejerce la actividad citotóxica. Como el trifosfato FUTP, el fármaco se incorpora en el RNA. Reacciones alternativas pueden generar el derivado desoxi FdUMP, que inhibe la TS y bloquea la síntesis de TTP, un elemento

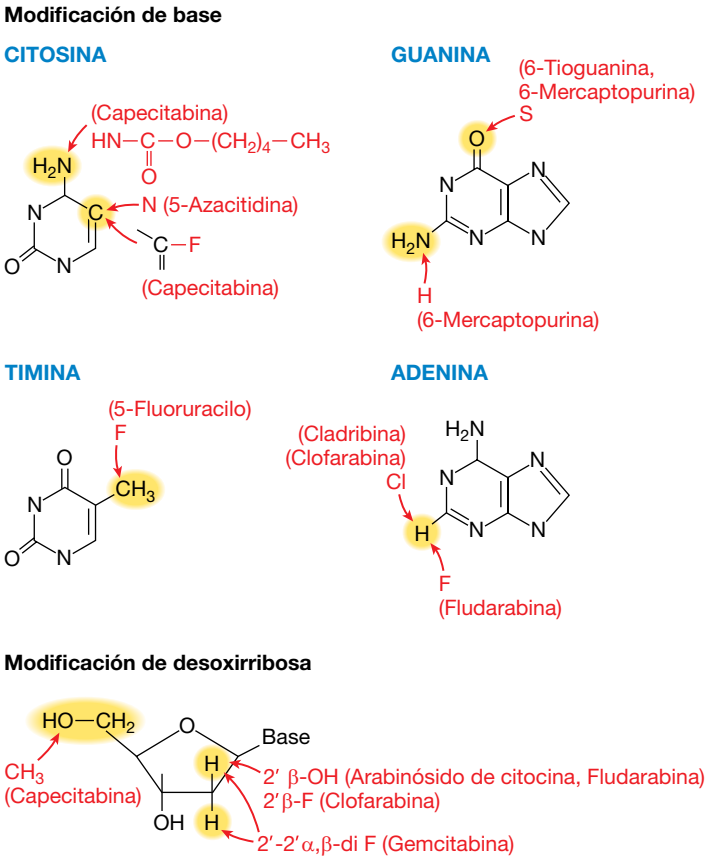


Figura 61-5 *Modificación estructural de los análogos de base y desoxirribonucleósido.* Las *elipses amarillas* indican los sitios modificados para crear antimetabolitos. Las sustituciones específicas se señalan en *rojo* para cada fármaco. Las modificaciones se producen en los sistemas anulares de la base, en sus grupos colaterales amino o hidroxilo y en el azúcar desoxirribosa que tienen los desoxirribonucleósidos. Véanse las estructuras en la figura 61-6.

necesario del DNA (figura 61-7). El cofactor folato, 5,10-metilenetetrahidrofolato y FdUMP forman un complejo ternario unido por enlaces covalentes con TS. El complejo fisiológico de TS-folato-dUMP progresa a la síntesis de timidilato mediante la transferencia del grupo metileno y dos átomos de hidrógeno del folato al dUMP, pero esta reacción está bloqueada en el complejo inhibido de TS-FdUMP-folato por la estabilidad del enlace flúor-carbono en FdUMP; lo anterior causa inhibición de la enzima.

El 5-FU se incorpora en el RNA y el DNA. En las células tratadas con 5-FU, tanto FdUTP como dUTP (que se acumula antes de la reacción bloqueada de TS) se incorporan en el DNA en lugar del TTP fisiológico agotado. Se supone que tal incorporación al DNA activa el proceso de escisión y reparación, que puede causar rotura de la cadena del DNA porque la reparación de éste requiere TTP, que está agotado como resultado de la inhibición de TS. La incorporación de 5-FU al RNA también causa toxicidad como resultado de los efectos principales en el procesamiento y funciones del RNA.

Mecanismos de resistencia. La resistencia a los efectos citotóxicos de 5-FU o FUdR se adjudica a la pérdida o disminución en la actividad de las enzimas necesarias para la activación de 5-FU, amplificación de TS, mutación de TS o presencia de una forma que no se inhibe por FdUMP, y concentraciones altas de las enzimas que degradan dihidrouracilo deshidrogenasa y timidina fosforilasa. La concentración de TS está controlada de manera estricta por un mecanismo de retroalimentación autorregulatorio en el que la enzima libre interactúa e inhibe la eficiencia de traducción de su propio mRNA, lo que ejerce la rápida modulación de TS necesaria para la división celular. Cuando TS se une con FdUMP, se alivia la inhibición de la traducción y la concentración de TS libre aumenta, lo que restaura la síntesis de timidilato. Por tanto, la autorregulación de TS puede ser un mecanismo importante por el cual las células malignas se vuelven insensibles a los efectos del 5-FU.

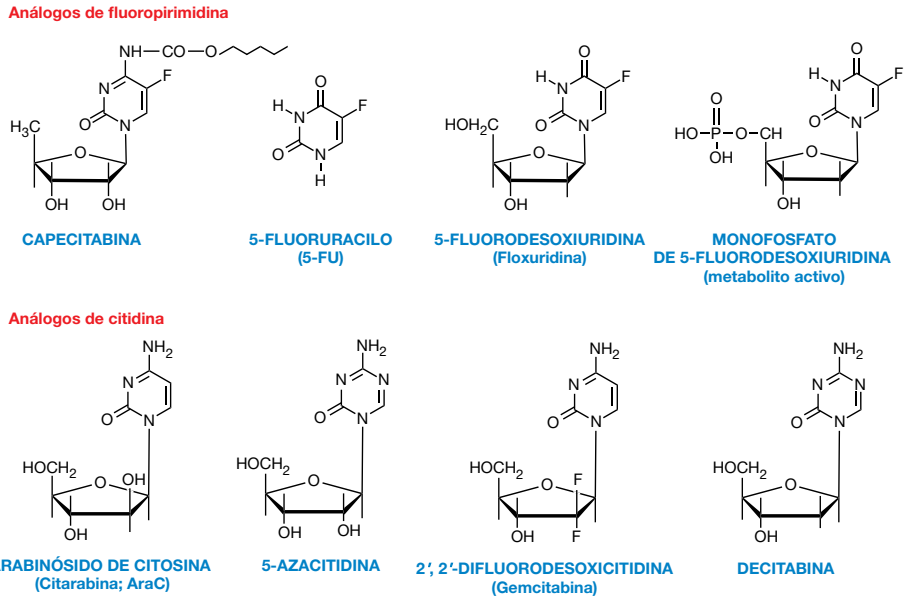


Figura 61-6 *Análogos de pirimidina.*

Algunas células malignas parecen tener concentraciones insuficientes de 5,10-metilenotetrahidrofolato, por lo que no pueden producir el nivel máximo del complejo ternario inhibido con TS. La adición de folato exógeno en la forma de ácido folínico aumenta la formación del complejo e intensifica la respuesta a 5-FU. Varios fármacos más se han combinado con 5-FU en un intento por intensificar la actividad citotóxica mediante la modulación bioquímica. El MTX inhibe la síntesis de purina e incrementa las reservas celulares de 5-fosforribosil-1 pirofosfato (PRPP, *phosphoribosylpyrophosphate*), y con ello aumenta la actividad antitumoral de 5-FU cuando se administra antes, pero no después de éste. La combinación de cisplatino y 5-FU genera respuestas impresionantes en tumores de la vía aerodigestiva superior, pero se desconoce la base molecular de su interacción. El oxaliplatino, que reduce la expresión de TS, se usa a menudo con 5-FU y ácido folínico para tratar el cáncer colorrectal metastásico. Una interacción muy importante es la intensificación de la irradiación mediante fluoropirimidinas, cuya base se desconoce. La administración simultánea de 5-FU con radioterapia cura el cáncer anal y mejora el control tumoral local en el cáncer de cabeza y cuello, cervicouterino, rectal, gastroesofágico y pancreático.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El 5-FU se administra por vía parenteral porque la absorción después de la administración oral es impredecible e incompleta. El 5-FU se desactiva por reducción del anillo pirimidina en

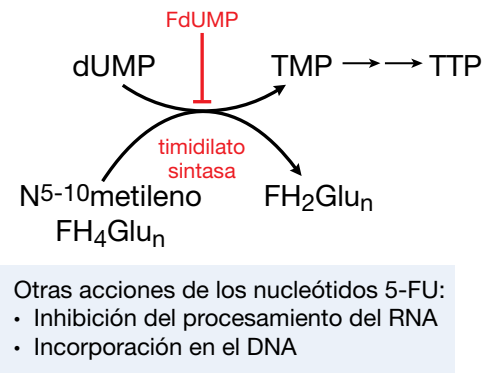


Figura 61-7 *Acciones de 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-fosfato (5-FdUMP) y nucleótidos 5-FU.* 5-FU, 5-fluoruracilo; dUMP FdUMP, monofosfato de desoxiuridina/fluoro dUMP; FH_2Glu_n/FH_4Glu_n, dihidro/tetrahidro-folato poliglutamatos; TMP/TTP, monofosfato/trifosfato de timidina.

una reacción realizada por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que se encuentra en el hígado, mucosa intestinal, células tumorales y otros tejidos. La deficiencia hereditaria de esta enzima aumenta mucho la sensibilidad al fármaco. La deficiencia de DPD puede detectarse por pruebas enzimáticas o moleculares en leucocitos periféricos o mediante la determinación del índice plasmático entre 5-FU y su metabolito, 5-fluoro-5,6-dihidrouracilo.

La depuración plasmática es rápida (semivida ~ 10 a 20 min). Sólo 5 a 10% de una dosis intravenosa única de 5-FU se excreta intacta en la orina. No es preciso modificar la dosis en pacientes con disfunción hepática, quizá por la degradación suficiente del fármaco en sitios no hepáticos. El 5-FU entra al LCR en cantidades mínimas.

USOS TERAPÉUTICOS

5-FLUORURACILO. El 5-FU produce respuestas parciales en 10 a 20% de los pacientes con carcinomas colónicos metastásicos, carcinomas del tubo digestivo superior y carcinomas mamarios, pero rara vez se usa como fármaco único. El 5-FU combinado con ácido folínico y oxaliplatino o irinotecán como régimen adyuvante produce una ventaja en la supervivencia de pacientes con cánceres colorrectales. Para las personas con riesgo promedio en buenas condiciones nutricionales y con función hemopoyética adecuada, el régimen semanal incluye 500 a 600 mg/m^2 con ácido folínico una vez a la semana durante seis a ocho semanas. Otros regímenes emplean dosis diarias de 500 mg/m^2 durante cinco días, repetidas en ciclos mensuales. Cuando se usa con ácido folínico, las dosis de 5-FU diario por cinco días deben reducirse de 375 a 425 mg/m^2 a causa de mucositis y diarrea. El 5-FU se usa cada vez más como infusión quincenal, un esquema con menos toxicidad general, y mejores tasas de respuesta y de supervivencia sin progresión para los pacientes con cáncer colónico metastásico.

FLOXURIDINA (FUdR). La FUdR (fluorodesoxiuridina [FUDR]) se convierte de manera directa en FdUMP por efecto de la timidina cinasa. El fármaco se administra sobre todo por infusión continua hacia la arteria hepática para el tratamiento del carcinoma colónico metastásico o después de la resección de metástasis hepáticas; la tasa de respuesta a esta infusión es 40 a 50%, el doble de lo observado con la administración intravenosa. La infusión arterial intrahepática por 14 a 21 días causa toxicidad general mínima, pero existe un riesgo significativo de esclerosis biliar si se usa esta vía en múltiples ciclos terapéuticos. El tratamiento debe suspenderse ante la primera manifestación de toxicidad (casi siempre estomatitis o diarrea) porque los efectos máximos de la supresión medular y la toxicidad intestinal no serán evidentes hasta los días 7 a 14.

CAPECITABINA. La capecitabina, un profármaco oral de 5-FU, está aprobado para el tratamiento de 1) cáncer mamario metastásico en pacientes que no respondieron a un régimen de paclitaxel y un antibiótico antraciclina; 2) cáncer mamario metastásico cuando se usa combinado con docetaxel en pacientes con un régimen previo que contuviera antraciclina, y 3) cáncer colorrectal metastásico. La dosis recomendada es 2 500 mg/m^2 al día, dividido en dos tomas con alimentos, durante dos semanas, seguida por un periodo de reposo de una semana. La capecitabina se absorbe bien por vía oral. Se desesterifica y desamina en poco tiempo, lo que produce concentraciones plasmáticas altas de un profármaco inactivo 5′-desoxifluorodesoxiuridina (5′-dFdU), que desaparece con una semivida ~ 1 h. La conversión de 5′-dFdU en 5-FU por acción de la timidina fosforilasa ocurre en el tejido hepático, tejidos periféricos y tumores. La concentración de 5-FU es < 10% de la del 5′-dFdU, alcanza un máximo de 0.3 mg/L o 1 μM a las dos horas. La disfunción hepática retrasa la conversión del compuesto original en 5′-dFdU y en 5-FU, pero no hay un efecto consistente en la toxicidad.

Tratamiento combinado. Se obtienen tasas más altas de respuesta cuando 5-FU o capecitabina se usan combinados con otros compuestos (p. ej., con cisplatino en cáncer de cabeza y cuello, con oxaliplatino o irinotecán en cáncer colónico). La combinación de 5-FU y oxaliplatino o irinotecán se convirtió en el tratamiento corriente de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El uso de 5-FU en regímenes combinados como tratamiento adyuvante ha mejorado la supervivencia en el cáncer mamario y, con oxaliplatino y ácido folínico para cáncer colorrectal. 5-FU también es un potente sensibilizador a la radiación. Asimismo, hay reportes de efectos provechosos cuando se combina con irradiación como tratamiento primario para los cánceres locales avanzados del esófago, estómago, páncreas, cuello uterino, ano y cabeza y cuello. 5-FU produce resultados muy favorables en el tratamiento tópico de las queratosis malignas de la piel y múltiples carcinomas basocelulares superficiales.

Toxicidad clínica. Las manifestaciones clínicas de toxicidad por 5-FU y floxuridina son similares. Los síntomas adversos iniciales durante una serie terapéutica son anorexia y náusea, seguidos de estomatitis y diarrea, signos de advertencia confiables de que se administró una dosis suficiente. Se producen ulceraciones mucosas en todo el tubo digestivo que pueden causar diarrea fulminante, choque y muerte, sobre todo en personas con deficiencia de DPD. Los principales efectos tóxicos de los regímenes con dosis en bolo se deben a la mielosupresión que causa el 5-FU. El nadir de la leucopenia casi siempre ocurre nueve a 14 días después de la primera inyección del fármaco. También puede haber trombocitopenia y anemia, al igual que pérdida de cabello (a veces evoluciona a la alopecia total), cambios ungueales, dermatitis y aumento en la pigmentación y atrofia de la piel. El síndrome mano-pie, un efecto farmacológico secundario muy prominente de la capecitabina, consiste en eritema, descamación, dolor y sensibilidad al contacto de palmas y plantas. El dolor torácico agudo con evidencia de isquemia en el electrocardiograma puede ser resultado de espasmo arterial coronario durante o poco después de la infusión de 5-FU. En general, la mielosupresión, mucositis y diarrea son menos frecuentes con los regímenes en infusión que en bolo, mientras que el síndrome

mano-pie ocurre más a menudo con la infusión que con los bolos. El riesgo sustancial de toxicidad con las fluoropirimidinas subraya la necesidad de una supervisión bien capacitada por parte de un médico familiarizado con el efecto y posibles riesgos.

La capecitabina causa un espectro similar de toxicidad que el 5-FU (diarrea, mielosupresión), pero el síndrome mano-pie es más frecuente y puede ameritar descenso de la dosis o suspensión del tratamiento.

ANÁLOGOS DE LA CITIDINA

CITARABINA (ARABINÓSIDO DE CITOSINA; ARA-C)

La citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina; Ara-C) es el principal antimetabolito usado en el tratamiento de la AML; es el fármaco individual más efectivo para inducir la remisión de la enfermedad.

MECANISMO DE ACCIÓN. El Ara-C es un análogo de la 2′-desoxicitidina; el 2′-hidroxilo en posición *trans* respecto al 3′-hidroxilo del azúcar (figuras 61-5 y 61-6) impide la rotación de la base de pirimidina alrededor del enlace nucleosídico e interfiere con el emparejamiento de bases. El fármaco entra a la célula mediante transportadores de nucleósidos; parece que hENT1 es el principal mediador de la entrada de Ara-C. En la célula, éste se convierte en su forma activa, el 5′-monofosfato de ribonucleótido, por efecto de la desoxicitidina cinasa (CdK), una enzima que tiene expresión polimorfa entre las personas (véase más adelante). A continuación, Ara-CMP reacciona con las desoxinucleótido cinasas para formar difosfato y trifosfatos (Ara-CDP y Ara-CTP). El Ara-CTP compite con la desoxicitidina 5′-trifosfato (dCTP) por la incorporación en el DNA mediante las DNA polimerasas. El residuo Ara-CMP incorporado es un inhibidor potente de la DNA polimerasa, tanto en la replicación como en la reparación de la síntesis, y bloquea la elongación adicional de la molécula naciente de DNA. Si no se reparan las roturas del DNA, sobreviene la apoptosis. La citotoxicidad de Ara-C se relaciona con el total de Ara-C incorporado en el DNA; la incorporación de ~ 5 moléculas de Ara-C por 10^4 bases del DNA disminuye la carcinogenicidad en ~ 50 por ciento.

En lactantes y adultos con ALL y leucemia de líneas celulares mixtas (MLL, *mixed-lineage leukemia*) con traslocación t(4;11), la dosis alta de Ara-C es muy efectiva; en estos pacientes, el transportador de nucleósido, hENT1, tiene una expresión intensa, y esta expresión se correlaciona con la sensibilidad a Ara-C. Con concentraciones farmacológicas extracelulares > 10 μM (cifras alcanzables con dosis altas de Ara-C), el transportador de nucleósido ya no limita la acumulación del fármaco, y el metabolismo intracelular a un trifosfato es lo que limita el ritmo. Subtipos particulares de AML se benefician con dosis altas de Ara-C; incluyen t(8;21), inv(16), t(9;16) y del(16). Cerca de 20% de los pacientes con AML tienen células leucémicas con mutación *k-RAS* y estos pacientes parecen obtener mayor provecho de regímenes con dosis altas de Ara-C que los sujetos con el tipo nativo *k-RAS*.

MECANISMOS DE RESISTENCIA. La respuesta a Ara-C depende mucho de las actividades relativas de las enzimas anabólicas y catabólicas que determinan la proporción del fármaco que se convierte en Ara-CTP. La enzima activadora limitante del ritmo, CdK, produce Ara-CMP. Se opone a la enzima degradadora, la citidina desaminasa, que convierte al Ara-C en un metabolito no tóxico, la ara-uridina (Ara-U). La actividad de la citidina desaminasa es elevada en muchos tejidos normales, incluidos la mucosa intestinal, hígado y neutrófilos, pero es menor en las células AML y otros tumores humanos. Una segunda enzima degradadora, dCMP desaminasa, convierte el ara-CMP en el metabolito inactivo, Ara-UMP. El aumento en la síntesis y retención de Ara-CTP en las células leucémicas prolonga la remisión completa en pacientes con AML. La capacidad de las células para transportar Ara-C también puede afectar la respuesta. Los estudios clínicos han implicado la pérdida de CdK como el principal mecanismo de resistencia a Ara-C en la AML.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Debido a la presencia de altas concentraciones de citidina desaminasa en la mucosa del tubo digestivo y el hígado, sólo ~ 20% del fármaco llega a la circulación después de la administración *oral* de Ara-C; por tanto, debe administrarse por vía intravenosa. Las concentraciones máximas de 2 a 50 μM pueden medirse en el plasma después de la inyección intravenosa de 30 a 300 mg/m^2, pero caen con rapidez (semivida ~ 10 min). Menos de 10% de la dosis inyectada se excreta sin cambios en la orina en 12 a 24 h; la mayor parte aparece como un producto desaminado inactivo, Ara-U. Existen concentraciones más altas de Ara-C en el LCR después de la infusión continua que de la inyección intravenosa rápida, pero son ≤ 10% de las concentraciones plasmáticas. Después de la administración *intratecal* del fármaco en dosis de 50 mg/m^2, la desaminación procede despacio, con una semivida de 3 a 4 h, y se alcanzan concentraciones máximas de 1 a 2 μM. Las concentraciones del LCR se mantienen por arriba del umbral de citotoxicidad (0.4 μM) durante ≥ 24 h. Una formulación liposómica de depósito de Ara-C proporciona liberación sostenida al LCR. Después de una dosis estándar de 50 mg, la Ara-C liposómica permanece por arriba del umbral de citotoxicidad por un promedio de 12 días, lo que evita la necesidad de punciones lumbares frecuentes.

Usos terapéuticos. Se requiere inhibición continua de la síntesis de DNA durante el tiempo equivalente a un ciclo celular o 24 h para exponer a la mayoría de las células tumorales durante la fase S, o sintética de DNA, del ciclo. El intervalo óptimo entre las dosis en bolo de Ara-C es ~ 8 a 12 h, un esquema que mantiene las concentraciones intracelulares de Ara-CTP en niveles inhibidores durante un ciclo terapéutico de varios días. Los esquemas de administración típicos de Ara-C usan dosis en bolos cada 12 h o infusión continua durante cinco a siete días. Se recomiendan

dos esquemas de dosis: 1) infusión intravenosa rápida de 100 mg/m^2 cada 12 h por cinco a siete días o 2) infusión intravenosa continua de 100 a 200 mg/m^2 al día durante cinco a siete días. En general, los niños toleran dosis más altas que los adultos. Se han usado dosis intratecales de 30 mg/m^2 cada cuatro días para tratar la leucemia meníngea o linfomatosa. La administración intratecal de citarabina liposómica, 50 mg para adultos, 35 mg para niños, cada dos semanas, parece igual de efectiva que el régimen aplicado cada cuatro días con el fármaco corriente. Ara-C está indicado en la inducción y mantenimiento de la remisión de AML y es útil en el tratamiento de otras leucemias, como ALL, CML en fase blástica, leucemia promielocítica aguda y linfomas de grado alto. Como la concentración farmacológica en el plasma cae en poco tiempo por debajo del nivel necesario para saturar el transporte y la activación intercelular, los médicos han usado regímenes de dosis altas (2 a 3 g/m^2 c/12 h por seis a ocho dosis) para lograr concentraciones séricas 20 a 50 veces más altas, con mejores resultados en la inducción y consolidación de la remisión de la AML. La inyección de la formulación liposómica está indicada para el tratamiento intratecal de la meningitis linfomatosa.

TOXICIDAD CLÍNICA. La citarabina es un mielosupresor potente capaz de causar leucopenia, trombocitopenia y anemia agudas y graves con cambios megaloblásticos notables. Otras manifestaciones tóxicas incluyen trastornos del tubo digestivo, estomatitis, conjuntivitis, aumento reversible de las enzimas hepáticas, edema pulmonar no cardiógeno y dermatitis. El desarrollo de disnea, fiebre e infiltrados pulmonares en la tomografía computarizada torácica puede aparecer una o dos semanas después de las dosis altas de Ara-C; puede ser letal en 10 a 20% de los pacientes, sobre todo en los que se tratan por leucemia recidivante. No está indicado un tratamiento específico, aparte de la suspensión del Ara-C. El Ara-C intratecal, ya sea como fármaco libre o en la preparación liposómica, puede causar aracnoiditis, convulsiones, delirio, mielopatía o coma, sobre todo si se administra al mismo tiempo que dosis altas de MTX o Ara-C sistémico. La toxicidad cerebelar, manifestada por ataxia y habla farfullante, y la toxicidad cerebral (convulsiones, demencia y coma) pueden seguir a la administración intratecal o a la sistémica en dosis altas, sobre todo en pacientes > 40 años de edad y en aquellos con insuficiencia renal.

AZACITIDINA (5-AZACITIDINA)

La 5-azacitidina (figura 61-6) y la decitabina (2′-desoxi-5-azacitidina) tienen actividad antileucémica e inducen diferenciación mediante la inhibición de la actividad de la DNA citosina metiltransferasa. Ambos fármacos están aprobados para el tratamiento de la mielodisplasia, para lo cual inducen normalización de la médula ósea en 15 a 20% de los pacientes y reducen el requerimiento de transfusión en un tercio de los pacientes. La 5-azacitidina mejora la supervivencia.

Mecanismo de acción. Los aza-nucleósidos entran a las células mediante el transportador equilibrador humano. Los fármacos se incorporan en el DNA, donde se unen de manera covalente con la metiltransferasa; esto agota la enzima intracelular y causa desmetilación global del DNA, diferenciación de la célula tumoral y apoptosis. La decitabina también induce roturas en ambas cadenas del DNA, quizá como consecuencia del esfuerzo para reparar el aducto proteína-DNA.

Farmacocinética. Después de la administración subcutánea de la dosis estándar de 75 mg/m^2, la 5-azacitidina experimenta una rápida desaminación por efecto de la citidina desaminasa (semivida plasmática ~ 20 a 40 min). Debido a la formación de nucleótidos intracelulares, que se incorporan en el DNA, los efectos de los aza-nucleósidos persisten muchas horas.

Aplicación terapéutica. El régimen usual de la 5-azacitidina en el síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodisplastic syndrome*) es 75 mg/m^2 al día durante siete días cada 28 días, mientras que la decitabina se administra en dosis de 20 mg por vía intravenosa cada día durante cinco días cada cuatro semanas. Las mejores respuestas se observan sólo después de dos a cinco series terapéuticas.

Toxicidad. Los principales efectos farmacológicos secundarios de los aza-nucleósidos incluyen mielosupresión y síntomas leves GI. La 5-azacitidina causa náusea y vómito bastante intensos cuando se administra por vía intravenosa en dosis altas (150 a 200 mg/m^2 al día por cinco días).

GEMCITABINA

La gemcitabina (2′,2′-difluorodesoxicitidina; dFdC) (figura 61-6), un análogo difluorado de la desoxicitidina, se usa en pacientes con cáncer pancreático metastásico, pulmonar no epidermoide, no microcítico, ovárico y vesical.

Mecanismo de acción. La gemcitabina entra a las células mediante tres transportadores para nucleósidos: hENT (la vía principal), hCNT y un transportador de nucleobases que se encuentra en las células del mesotelioma maligno. Dentro de las células, CdK fosforila la gemcitabina hasta monofosfato (dFdCMP), que se convierte en difosfatos y trifosfatos (dFdCDP y dFdCTP). Aunque en general, el anabolismo de la gemcitabina y sus efectos en el DNA se parecen a los de la citarabina, existen diferencias distintivas en la cinética de la inhibición, sitios enzimáticos de acción adicionales, distintos efectos de la incorporación en el DNA y un espectro distintivo de actividad clínica. A diferencia de la citarabina, la citotoxicidad de la gemcitabina no se limita a la fase S del ciclo celular. Es probable que la actividad citotóxica refleje varias acciones en la síntesis del DNA. El dFdCTP compite con dCTP como inhibidor débil de la DNA polimerasa. El dFdCDP es un inhibidor estequiométrico de la ribonucleótido reductasa (RNR), lo que agota

las reservas de desoxirribonucleótido necesarias para la síntesis de DNA. La incorporación dFdCTP en el DNA causa terminación de la cadena de DNA y parece resistente a la reparación. La capacidad de las células para incorporar dFdCTP en el DNA es crucial para la apoptosis inducida por gemcitabina. Ésta se desactiva por la citidina desaminasa, que se encuentra en las células tumorales y en todo el cuerpo.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La gemcitabina se administra como infusión intravenosa. La farmacocinética del compuesto original depende sobre todo de la desaminación en el hígado, plasma y otros órganos, y el producto eliminado predominante en la orina es dFdU. En pacientes con insuficiencia renal significativa, dFdU y su trifosfato se acumulan hasta concentraciones elevadas que pueden ser tóxicas. La semivida plasmática de la gemcitabina es corta (~ 15 min); las mujeres y los adultos de edad avanzada eliminan el fármaco con más lentitud.

Usos terapéuticos. El esquema de administración corriente de gemcitabina es una infusión intravenosa de 1 a 1.25 g/m^2 los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 a 28 días, según la indicación. La conversión de gemcitabina a dFdCMP por efecto de CdK se satura cuando el ritmo de infusión es ~ 10 mg/m^2/min. Para aumentar la formación de dFdCTP, la duración de la infusión en su máxima concentración debe prolongarse de 100 a 150 min, a un ritmo fijo de 10 mg/min. La infusión durante 150 min produce una concentración más alta de dFdCTP dentro de las células mononucleares de la sangre periférica y aumenta el grado de mielosupresión, pero no mejora la actividad antitumoral. La inhibición de la reparación del DNA por la gemcitabina puede aumentar la citotoxicidad de otros fármacos, en particular los compuestos de platino, y de la radioterapia.

Toxicidad clínica. La toxicidad principal es la mielosupresión. Las infusiones más prolongadas causan mayor mielosupresión y toxicidad hepática. Los efectos tóxicos no hematológicos incluyen un síndrome parecido a la gripe, astenia y raras veces, un síndrome de leucoencefalopatía posterior. Puede haber aumentos leves reversibles de las transaminasas hepáticas en ≥ 40% de los pacientes. Es posible la neumonitis intersticial, que a veces evoluciona a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), en los primeros dos ciclos terapéuticos; casi siempre responde a los corticoesteroides. Raras veces, los pacientes tratados por muchos meses desarrollan un síndrome hemolítico urémico de progresión lenta que amerita suspensión del fármaco. La gemcitabina es un sensibilizador potente a la radiación y no debe usarse con radioterapia.

ANÁLOGOS DE LA PURINA

Los estudios pioneros de Hitchins y Elion identificaron análogos de las bases púricas naturales con propiedades antileucémicas e inmunosupresoras. La figura 61-8 muestra las fórmulas estructurales de estos compuestos, con la adenosina como comparación.

Otros análogos de la purina que tienen funciones valiosas en la leucemia y neoplasias malignas linfoides incluyen la cladribina (tratamiento corriente para la leucemia de células pilosas), fosfato de fludarabina (tratamiento común para CLL), nelarabina (ALL pediátrica) y clofarabina (leucemia de células T/linfoma). Es posible que la selectividad aparente de estos fármacos se relacione con su captación efectiva, activación y efectos apoptósicos en el tejido linfoide.

ANÁLOGOS DE LA 6-TIOPURINA

La 6-mercaptopurina (6-MP) y 6-tioguanina (6-TG) son fármacos aprobados para las leucemias humanas y funcionan como análogos de las purinas naturales, hipoxantina y guanina. La sustitución de azufre por oxígeno en C6 del anillo de purina genera compuestos que son fáciles de transportar al interior de las células, incluso las malignas. Los nucleótidos que se forman de 6-MP y 6-TG inhiben la síntesis de purinas nuevas y también se incorporan en los ácidos nucleicos.

Mecanismo de acción. La hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) convierte la 6-TG y 6-MP en los ribonucleótidos 6-tioguanosina-5′-monofosfato (6-tioGMP) y 6-tioinosina-5′-monofosfato (T-IMP), respectivamente. Como T-IMP es un sustrato deficiente para la guanilil cinasa (la enzima que convierte GMP en GDP), el T-IMP se acumula dentro de la célula, inhibe la formación de nuevo ribosil-5-fosfato y la conversión de IMP en nucleótidos de adenina y guanina. El punto de ataque principal parece ser la reacción de glutamina y PRPP para formar ribosil-5-fosfato, el primer paso comprometido en la vía de síntesis nueva. El nucleótido 6-tioguanina se incorpora en el DNA, donde induce roturas en las cadenas y emparejamiento anormal de las bases.

Mecanismos de resistencia. El mecanismo más frecuente de resistencia a 6-MP observado *in vitro* es la deficiencia o ausencia absoluta de la enzima activadora, HGPRT, o el aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina. Otros mecanismos de resistencia incluyen 1) decremento en la captación del fármaco o aumento de su expulsión mediante transportadores activos; 2) anomalía en la inhibición alostérica de la ribosilamina 5-fosfato sintasa, y 3) identificación deficiente de las roturas y emparejamientos erróneos en el DNA por la pérdida de un componente (MSH6) de MMR.

Farmacocinética y toxicidad. La absorción de la mercaptopurina oral es incompleta (10 a 50%); el fármaco se somete a metabolismo de primer paso mediante xantina oxidasa en el hígado. Los alimentos y los antibióticos orales

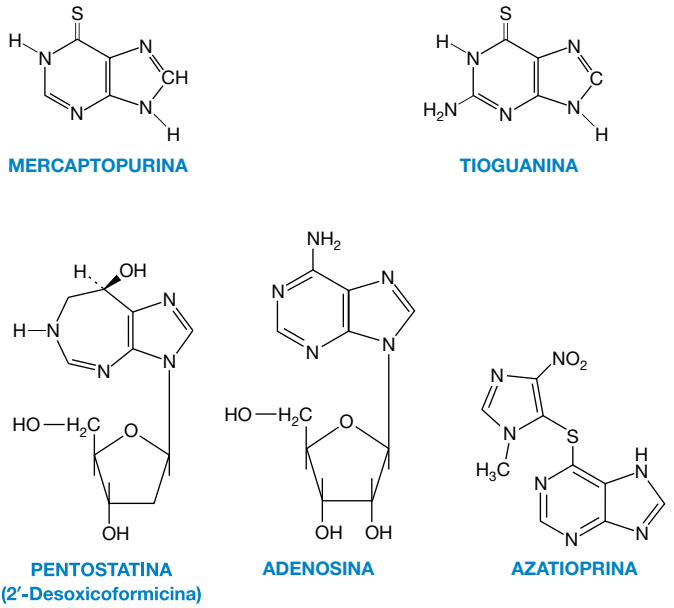


Figura 61-8 *Análogos de adenosina y varias purinas.*

disminuyen su absorción. La biodisponibilidad con la administración oral aumenta cuando la mercaptopurina se combina con una dosis alta de MTX. Después de una dosis intravenosa, la semivida del fármaco es ~ 50 min en adultos debido a la rápida degradación metabólica mediante xantina oxidasa y tiopurina metiltransferasa (TPMT). La distribución cerebral limitada de la mercaptopurina se debe a un sistema de transporte de salida eficiente en la barrera hematoencefálica. Además del anabolismo catalizado por HGPRT de la mercaptopurina, existen dos vías más para su metabolismo. La primera implica la metilación del grupo sulfhidrilo y la oxidación subsiguiente de los derivados metilados. La actividad de la enzima TPMT refleja la herencia de alelos polimorfos; hasta 15% de la población caucásica tiene actividad reducida de esta enzima. Los niveles bajos de actividad de TPMT en los eritrocitos se relacionan con aumento de la toxicidad farmacológica en pacientes individuales y menor riesgo de recidiva. En pacientes con enfermedad autoinmunitarias tratados con mercaptopurina, los que tienen alelos polimorfos pueden experimentar aplasia de la médula ósea y toxicidad potencialmente mortal. En esta población se recomiendan las pruebas de estos polimorfismos antes de iniciar el tratamiento.

Un porcentaje relativamente alto del azufre administrado aparece en la orina como sulfato inorgánico. La segunda vía principal para el metabolismo de 6-MP es su oxidación mediante la xantina oxidasa hasta 6-tiopurato, un metabolito inactivo. Las dosis orales de 6-MP deben reducirse en 75% en las personas que reciban haloperidol, un inhibidor de la xantina oxidasa; no es necesario ajustar la dosis para la administración intravenosa.

Usos terapéuticos. En el tratamiento de mantenimiento de la ALL, la dosis oral diaria inicial de 6-MP es 50 a 100 mg/m^2 y después se ajusta con base en los conteos de leucocitos y plaquetas. La combinación de MTX y 6-MP parece ser sinérgica. Al inhibir los pasos iniciales en la síntesis de purina, MTX eleva la concentración intracelular de PRPP, un cofactor necesario para la activación de 6-MP.

TOXICIDAD CLÍNICA. La principal toxicidad de 6-MP es la depresión medular; es posible que no se detecten trombocitopenia, granulocitopenia o anemia durante varias semanas. Cuando se produce depresión de los elementos medulares normales, la reducción de la dosis casi siempre permite la recuperación rápida, aunque la mielosupresión puede ser grave y prolongada en pacientes con un polimorfismo que afecte la TPMT. Se observa anorexia, náusea y vómito en ~ 25% de los adultos, pero la estomatitis y la diarrea son raras; las manifestaciones de los efectos GI son menos frecuentes en niños que en los adultos. La ictericia y los incrementos de las enzimas hepáticas ocurren hasta en un tercio de los pacientes adultos tratados con 6-MP, por lo general se resuelven cuando se suspende el tratamiento. La 6-MP y su derivado azatioprina, predisponen a las infecciones oportunistas (p. ej., reactivación de hepatitis B, infección micótica y neumonía por *Pneumocystis*) y aumenta la incidencia de neoplasias de células epidermoides en la piel. La 6-MP es teratógena durante el primer trimestre de embarazo y hay reportes de AML después del tratamiento prolongado con 6-MP para la enfermedad de Crohn.

FOSFATO DE FLUDARABINA

El fosfato de fludarabina es un análogo fosforilado, fluorado, resistente a la desaminación del fármaco antiviral vidarabina (9-β-D-arabinofuranosil-adenina). Tiene actividad en la CLL y linfomas de baja malignidad, también es efectivo como inmunosupresor potente.

Mecanismos de acción y resistencia. El fármaco se desfosforila fuera de la célula al nucleósido fludarabina, que entra a la célula y se refosforila mediante CdK al trifosfato activo. Este antimetabolito inhibe la DNA polimerasa, DNA primasa, DNA ligasa y RNR, y se incorpora en el DNA y el RNA. El nucleótido es un terminador efectivo de la cadena cuando se incorpora en el DNA. La incorporación de fludarabina en el RNA inhibe la función y procesamiento del RNA, así como la traducción del mRNA.

En tumores experimentales, la resistencia a la fludarabina se relaciona con reducción en la actividad de CdK (la enzima que fosforila el fármaco), aumento de la salida del fármaco y aumento de la actividad de RNR. Su mecanismo de inmunosupresión y estimulación paradójica de la autoinmunidad deriva de la susceptibilidad particular de las células linfoides a los análogos de la purina y los efectos específicos en el subtipo de células T $CD4^+$, así como la inhibición de las respuestas regulatorias de las células T.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El fosfato de fludarabina se administra por vía intravenosa y oral, y se convierte con rapidez en fludarabina en el plasma. La mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco después de la administración oral es 1.5 h, y su biodisponibilidad oral promedia 55 a 60%. La semivida de la fludarabina en el plasma es ~ 10 h. El compuesto se elimina sobre todo por excreción renal.

USOS TERAPÉUTICOS. El fosfato de fludarabina está aprobado para uso intravenoso y oral, y tiene la misma efectividad por ambas vías. La dosis recomendada es 25 mg/m^2 al día durante cinco días por infusión intravenosa, o 40 mg/m^2 al día por cinco días por vía oral. La administración intravenosa del fármaco debe hacerse en 30 a 120 min. La dosis debe reducirse en personas con daño renal, en proporción al decremento en la CrCl. El tratamiento puede repetirse cada cuatro semanas y casi siempre se obtiene la mejoría gradual de la CLL en dos o tres ciclos. El fosfato de fludarabina tiene gran actividad solo o con rituximab y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con CLL; las tasas de respuesta general en enfermos sin tratamiento previo se aproxima al 80% y la duración de la respuesta es de 22 meses, en promedio. Es probable que la sinergia de fludarabina con alquilantes se deba al hecho de que bloquea la reparación de las roturas en el DNA bicatenario y los alquilantes generan enlaces cruzados entre las cadenas. También es efectiva en los linfomas de células B resistentes al tratamiento corriente. Se usa cada vez más como inmunosupresor potente en el alotrasplante de médula ósea sin mieloablación.

TOXICIDAD CLÍNICA. El tratamiento oral e intravenoso causa mielosupresión en ~ 50% de los pacientes, náusea y vómito en un porcentaje menor y pocas veces, escalofrío y fiebre, malestar, anorexia, neuropatía periférica y debilidad. Es de esperarse la linfopenia y trombocitopenia, y los efectos farmacológicos secundarios acumulativos. El agotamiento de las células T $CD4^+$ por el tratamiento predispone a las infecciones oportunistas. El síndrome por lisis tumoral, una complicación rara, ocurre sobre todo en pacientes con CLL no tratados antes. Se han observado alteración del estado mental, convulsiones, neuritis óptica y coma con dosis altas y en pacientes de edad avanzada. Es posible que haya fenómenos autoinmunitarios después del tratamiento con fludarabina. Los pacientes con CLL pueden desarrollar anemia hemolítica aguda o aplasia eritrocítica pura durante o después del tratamiento con fludarabina. Las citopenias prolongadas, quizá mediadas por autoinmunidad, también complican el tratamiento con fludarabina. La mielodisplasia y las leucemias agudas pueden ser complicaciones tardías. La neumonitis es un efecto secundario ocasional y responde a los corticoesteroides. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial debe reducirse en proporción con el descenso de la CrCl.

CLADRIBINA

La cladribina (2-clorodesoxiadenosina [2-CdA]) es un análogo de la purina resistente a la adenosina desaminasa que tiene actividad potente y quizá curativa en la leucemia de células vellosas, CLL y linfomas de baja malignidad.

Mecanismos de acción y resistencia. La cladribina entra a las células mediante transporte activo de nucleósidos. Después de la fosforilación por CdK y conversión a trifosfato de cladribina, se incorpora en el DNA. Produce roturas en la cadena de DNA y agotamiento de NAD y ATP, lo que ocasiona la apoptosis. Es un inhibidor potente de RNR. El fármaco no requiere de la división celular para ser citotóxico. La resistencia se relaciona con la pérdida de la enzima activadora, CdK; aumento en la expresión de RNR, o aumento de la expulsión activa da ABCG2 u otros miembros de la familia de transportadores del casete ABC.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La absorción de la cladribina oral es moderada (55%), pero siempre se administra por vía intravenosa. Se excreta por vía renal, con semivida terminal plasmática de 6.7 h. Este fármaco cruza la barrera hematoencefálica y las concentraciones en el LCR llegan a ~ 25% de las plasmáticas. Las dosis deben ajustarse en caso de insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. La cladribina se administra como serie terapéutica única de 0.09 mg/kg al día durante siete días por infusión intravenosa continua. Es el fármaco de elección en la leucemia de células vellosas. Ochenta por ciento de

los pacientes alcanza una respuesta completa después de una sola serie terapéutica. El fármaco también tiene actividad en la CLL, linfomas de baja malignidad, histiocitosis de células de Langerhans, CTCL, incluidas micosis fungoides y el síndrome de Sézary, y en la macroglobulinemia de Waldenström.

Toxicidad clínica. La principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión. Puede haber trombocitopenia acumulativa con las series terapéuticas repetidas. Las infecciones oportunistas son frecuentes y se relacionan con descenso en el conteo de células $CD4^+$. Otras reacciones adversas incluyen náusea, infecciones, fiebre elevada, cefalea, fatiga, exantemas y síndrome de lisis tumoral.

CLOFARABINA (2-CLORO-2′-FLUORO-ARABINOSILADENINA)

Este análogo incorpora el sustituyente 2-cloro, resistente a la glucosilasa de la cladribina y una sustitución 2′-fluoroarabinosil, que le agrega estabilidad y mejora la captación y la fosforilación. El compuesto resultante está aprobado para ALL pediátrica después del fracaso de dos tratamientos previos. La clofarabina produce remisiones completas en 20 a 30% de estos pacientes. También tiene actividad en la AML pediátrica y del adulto, y en la mielodisplasia. La captación y activación metabólica de clofarabina en las células tumorales siguen la misma vía que la cladribina y los otros nucleósidos de purina, aunque la clofarabina se fosforila con más facilidad mediante dCK. El trifosfato de clofarabina tiene semivida intracelular prolongada (24 h). Se incorpora en el DNA, donde termina la síntesis de éste y ocasiona la apoptosis; la clofarabina también inhibe la RNR.

Farmacología clínica. A los niños se les administra en dosis de 52 mg/m^2, aplicada como infusión durante 2 h cada día durante cinco días. La semivida de eliminación plasmática primaria es de 6.5 h. La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en la orina. Las dosis deben ajustarse según la reducción en la CrCl. Los principales efectos farmacológicos secundarios son mielosupresión; un síndrome clínico de hipotensión, taquifemia, edema pulmonar, disfunción orgánica y fiebre, todo lo cual sugiere síndrome de fuga capilar y liberación de citocina que requiere suspensión inmediata del fármaco; aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina; náusea, vómito y diarrea; hipopotasemia e hipofosfatemia.

NELARABINA (6-METOXI-ARABINOSIL-GUANINA)

La nelarabina es el único nucleósido de guanina que se usa en la práctica clínica. Tiene actividad selectiva contra la leucemia aguda de células T (20% de respuestas completas) y con el linfoma linfoblástico de células T, muy relacionado; está aprobado para pacientes con recidiva o resistentes al tratamiento. Su mecanismo de acción básico se parece mucho al de otros nucleósidos de purina, ya que se incorpora en el DNA y termina su síntesis.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la infusión, el compuesto metoxi original se activa con rapidez en la sangre y tejidos mediante la adenosina desaminasa, que separa el grupo metilo, lo que genera Ara-G resistente a la fosforilasa, cuya semivida plasmática es de 3 h. El metabolito activo se transporta a las células tumorales, donde se activa por CdK hasta trifosfato de Ara-G (Ara-GTP), que se incorpora en el DNA y termina su síntesis. El fármaco y su metabolito, Ara-G, se eliminan sobre todo mediante metabolismo hasta guanina y una fracción más pequeña se elimina por excreción renal de Ara-G. La dosis debe emplearse con vigilancia clínica estrecha en pacientes con daño renal grave (CrCl < 50 mg/ml). Los adultos reciben una dosis de 1 500 mg/m^2 por vía intravenosa en una infusión durante 2 h los días 1, 3 y 5 de un ciclo de 21 días, y los niños reciben una dosis más baja de 650 mg/m^2 al día por vía intravenosa durante cinco días y repetida cada 21 días.

Toxicidad clínica. Los efectos farmacológicos secundarios incluyen mielosupresión y alteraciones en las pruebas de función hepática, además de secuelas neurológicas graves y frecuentes, como convulsiones, delirio, somnolencia, neuropatía periférica o síndrome de Guillain-Barré. Es posible que los efectos neurológicos no sean reversibles.

PENTOSTATINA (2′-DESOXICOFORMICINA)

La pentostatina (2′-desoxicoformicina, figura 61-8), un análogo del estado de transición del intermediario en la reacción de la adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*), es un potente inhibidor de ésta. Sus efectos simulan el fenotipo de la deficiencia genética de ADA (inmunodeficiencia grave que afecta las funciones de las células B y las células T).

Mecanismo de acción. La inhibición de la ADA por la pentostatina causa acumulación de adenosina intracelular y nucleótidos de desoxiadenosina, que pueden bloquear la síntesis del DNA por inhibición de RNR. La desoxiadenosina también desactiva la *S*-adenosil homocisteína hidrolasa. La acumulación consecuente de *S*-adenosil homocisteína es muy tóxica para los linfocitos. La pentostatina también puede inhibir la síntesis de RNA y su derivado trifosfato se incorpora en el DNA, lo que rompe sus cadenas. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de citotoxicidad, es probable que el desbalance en las reservas de nucleótido de purina explique su efecto antineoplásico en la leucemia de células vellosas y los linfomas de células T.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La pentostatina se administra por vía intravenosa y su semivida terminal media es de 5.7 h. La dosis recomendada es de 4 mg/m^2 en semanas alternadas. Después de la hidratación con 500 a 1 000 ml de glucosa al 5% en solución salina media normal (0.45%), el fármaco se administra por inyección intravenosa o por infusión durante un periodo ≤ 30 min, seguido por 500 ml adicionales de líquidos. El fármaco se elimina

casi del todo por excreción renal. Se recomienda la reducción proporcional de la dosis en pacientes con daño renal, medido por CrCl.

Aplicación clínica. La pentostatina es efectiva para inducir remisiones completas (58%) y respuestas parciales (28%) en la leucemia de células vellosas. Se ha sustituido por la cladribina. Los efectos farmacológicos secundarios incluyen mielosupresión, síntomas GI, exantemas y alteraciones en las pruebas de la función hepática. Causa deficiencia de células T normales, con posibilidad de fiebre neutropénica e infecciones oportunistas. La inmunosupresión puede persistir varios años después de suspender el fármaco. Las dosis altas (10 mg/m^2) causan complicaciones renales y neurológicas mayores. La pentostatina combinada con fosfato de fludarabina puede causar toxicidad pulmonar grave, incluso letal.

III. Productos naturales

FÁRMACOS QUE DAÑAN LOS MICROTÚBULOS

ALCALOIDES DE LA *CATHARANTHUS ROSEUS*

Los alcaloides purificados de la planta *Catharanthus roseus*, incluidos la vinblastina (*vimblastina*) y *vincristina*, fueron de los primeros compuestos para el tratamiento de las leucemias, linfomas y cáncer testicular. Un derivado muy relacionado, la vinorelbina, tiene actividad sustancial contra el cáncer pulmonar y mamario.

Mecanismo de acción. Los alcaloides de la *Catharanthus roseus* son fármacos para puntos específicos del ciclo celular y, de igual forma que otros fármacos como la colquicina, podofilotoxina, taxanos y epotilonas, bloquean las células en mitosis. La actividad biológica de los derivados de la *Catharanthus roseus* se explica por su capacidad para unirse de manera específica con la tubulina beta y bloquear su polimerización con la tubulina alfa en los microtúbulos. El huso mitótico no puede formarse, los cromosomas duplicados no pueden alinearse en la placa de división y la división celular se detiene en metafase. Las células bloqueadas en mitosis experimentan cambios característicos de la apoptosis. Los microtúbulos se encuentran en altas concentraciones en el cerebro y contribuyen a otras funciones celulares, como el movimiento, fagocitosis y transporte axónico. Es probable que los efectos farmacológicos secundarios de estos fármacos, como la neurotoxicidad, se relacionen con la interrupción de estas funciones.

Resistencia. A pesar de su similitud estructural, los alcaloides de la *Catharanthus roseus* individuales tienen patrones únicos de eficacia clínica (véase más adelante). Sin embargo, en la mayoría de los sistemas experimentales, comparten la resistencia cruzada. Sus efectos antitumorales se bloquean por la resistencia a múltiples fármacos mediada por el gen *mdr*/glucoproteína P, que confiere resistencia a una gran variedad de fármacos (alcaloides de la *Catharanthus roseus*, epipodofilotoxinas, antraciclinas y taxanos). Se han observado anormalidades cromosómicas consistentes con la amplificación génica y las concentraciones muy altas de glucoproteína P (un transportador hacia el exterior de la membrana) en las células resistentes en cultivo. Otros transportadores de membrana, como el MRP y la proteína de resistencia al cáncer mamario, muy relacionada, pueden contribuir a la resistencia. Otras formas de resistencia a esta clase de fármacos proviene de las mutaciones en la tubulina beta o en la expresión de las isoformas de la tubulina beta que impiden la unión de los inhibidores con su objetivo.

Acciones citotóxicas. La acción mielosupresora muy limitada de la vincristina la convierte en un componente valioso de varios regímenes terapéuticos combinados para la leucemia y el linfoma, mientras que la falta de neurotoxicidad grave de la vinblastina es una ventaja definitiva en los linfomas y, en combinación con cisplatino, en el cáncer testicular. La vinorelbina, que causa neurotoxicidad leve y mielosupresión, tiene un perfil de toxicidad intermedio.

Metabolismo y excreción. Los citocromos hepáticos someten los tres compuestos a metabolismo extenso; éstos se excretan en la bilis. Sólo una pequeña parte de la dosis (< 15%) se encuentra en la orina sin cambios. En pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > 3 mg/100 ml) se recomienda la reducción de 50 a 75% en la dosis de cualquier alcaloide de la *Catharanthus roseus*. La semivida de eliminación es de 20 h para vincristina, 23 h para vinblastina y 24 h para vinorelbina.

VINBLASTINA

Usos terapéuticos. El sulfato de vinblastina se administra por vía intravenosa; deben tomarse precauciones especiales contra la extravasación subcutánea, que causa irritación dolorosa y ulceración. Este fármaco no debe administrarse en una extremidad con deficiencias circulatorias. Después de una dosis única de 0.3 mg/kg de peso corporal, la mielosupresión alcanza su nivel máximo en siete a 10 días. Si no se alcanza un nivel moderado de leucopenia (~ 3 000 células /mm^3), la dosis semanal puede aumentarse de manera gradual en incrementos de 0.05 mg/kg de peso corporal. Para el cáncer testicular, la vinblastina se usa en dosis de 0.3 mg/kg cada tres semanas. Las dosis deben reducirse en 50% en personas con bilirrubina plasmática > 1.5 mg/100 ml. La vinblastina se usa con bleomicina y cisplatino en el tratamiento curativo de tumores testiculares metastásicos, aunque se ha sustituido por etopósido o ifosfamida. Es un componente del régimen curativo corriente para la enfermedad de Hodgkin (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina

y dacarbacina [ABVD]). También tiene actividad en el sarcoma de Kaposi, neuroblastoma, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer vesical, carcinoma mamario y coriocarcinoma.

Toxicidad clínica. La leucopenia máxima se alcanza en siete a 10 días, después de la cual se inicia la recuperación en siete días. Otros efectos farmacológicos secundarios de la vinblastina incluyen manifestaciones neurológicas leves. Es posible que haya trastornos del tubo digestivo, como náusea, vómito, anorexia y diarrea. Hay reportes de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La pérdida de cabello, estomatitis y dermatitis son infrecuentes. La extravasación durante la inyección causa celulitis y flebitis.

VINCRISTINA

Usos terapéuticos. La vincristina es un componente corriente de los regímenes para tratar las neoplasias pediátricas como leucemias, linfomas y tumores sólidos, como el tumor de Wilms, neuroblastoma y rabdomiosarcoma. En los linfomas no Hodgkin macrocíticos, la vincristina se mantiene como un fármaco importante, sobre todo cuando se usa en el régimen CHOP con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona. El sulfato de vincristina junto con glucocorticoides es el tratamiento de elección para inducir remisiones en la leucemia infantil, y combinado con fármacos alquilantes y antraciclina, en los sarcomas pediátricos. La dosis intravenosa frecuente de vincristina es 2 mg/m^2 de superficie corporal a intervalos semanales o más largos. La vincristina es más tolerable para los niños que para los adultos, quienes experimentan toxicidad neurológica grave y progresiva, y requieren una dosis menor, de 1.4 mg/m^2. La administración del fármaco a intervalos menores de siete días o en dosis más altas aumenta las manifestaciones tóxicas sin una mejoría proporcional en la tasa de respuesta. También deben tenerse precauciones para evitar la extravasación durante la administración intravenosa. Las dosis deben reducirse en pacientes con bilirrubina plasmática elevada.

Toxicidad clínica. La toxicidad clínica de la vincristina es neurológica principalmente. Las manifestaciones neurológicas graves pueden revertirse con el cese del tratamiento o la reducción de la dosis ante la primera evidencia de disfunción motora. El estreñimiento grave, a veces causante de dolor abdominal de tipo cólico y obstrucción, puede prevenirse con un programa profiláctico de laxantes y compuestos hidrófilos (formadores de volumen), y por lo general sólo representa un problema con dosis > 2 mg/m^2. Existe alopecia reversible en ~ 20% de los pacientes. Puede haber leucopenia modesta. Son menos frecuentes la trombocitopenia, anemia y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*). La inyección de vincristina en el LCR, en forma inadvertida, causa coma y convulsiones devastadoras, a veces irreversibles.

VINORELBINA

La vinorelbina tiene actividad contra el cáncer pulmonar no microcítico y el cáncer mamario. La vinorelbina se administra en solución salina normal como infusión intravenosa durante 6 a 10 min. Cuando se usa sola, se suministra en dosis de 30 mg/m^2 cada semana o en dos de cada tres semanas. Cuando se usa con cisplatino para el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico, se administra en dosis de 25 mg/m^2 cada semana o en tres de cada cuatro semanas. A veces se requiere una dosis menor (20 a 25 mg/m^2) en personas que recibieron quimioterapia antes y en caso de toxicidad hemática. Su principal efecto farmacológico secundario es la granulocitopenia, con trombocitopenia sólo modesta y menor neurotoxicidad que otros alcaloides de la *Catharanthus roseus*. La vinorelbina puede causar reacciones alérgicas y cambios leves reversibles en las enzimas hepáticas. Las dosis deben reducirse en pacientes con bilirrubina plasmática elevada.

TAXANOS

El paclitaxel se aisló por primera vez de la corteza del tejo occidental. El paclitaxel y su congénere, el semisintético docetaxel, tienen propiedades farmacológicas únicas como inhibidores de la mitosis, y difieren de los alcaloides de los derivados de la *Catharanthus roseus* y la colquicina en que se unen con un sitio distinto de la tubulina beta e inducen, más que inhibir, la formación de microtúbulos. Los taxanos tienen una función central en el tratamiento del cáncer ovárico, mamario, pulmonar, del tubo digestivo, genitourinario y de cabeza y cuello.

El paclitaxel tiene hidrosolubilidad muy limitada y se administra en un vehículo de 50% de etanol y 50% de aceite de ricino polietoxilado; es probable que este vehículo sea causante de una tasa elevada de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que reciben esta formulación se protegen con la administración previa de un antagonista del receptor H_1, como difenhidramina, un antagonista del receptor H_2, como cimetidina (capítulo 32) y un glucocorticoide, como dexametasona (capítulo 42).

Una solución de nanopartículas unidas con albúmina para infusión (nab-paclitaxel) es soluble en soluciones acuosas y puede administrarse de manera segura sin antihistamínicos o esteroides profilácticos. Esta forma de paclitaxel tiene mayor captación celular mediante un mecanismo específico de la albúmina. El docetaxel, un poco más soluble que el paclitaxel, se administra en polisorbato 80 y se acompaña de menor incidencia de reacciones de hipersensibilidad que el paclitaxel disuelto en aceite de ricino polietoxilado. Sin embargo, es necesario el tratamiento previo con dexametasona durante tres días desde un día antes del taxano para prevenir la retención progresiva de líquido y minimizar la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

Mecanismo de acción; interacciones farmacológicas; resistencia. El paclitaxel se une de manera específica con la subunidad tubulina beta de los microtúbulos y antagoniza su desensamble, lo que aglomera los microtúbulos y genera estructuras anormales derivadas de microtúbulos en la fase mitótica del ciclo celular. Esto causa el paro de la mitosis. La muerte celular se produce por apoptosis y depende de la concentración farmacológica y el tiempo de exposición al fármaco. Los medicamentos que bloquean el ciclo celular antes de la mitosis antagonizan los efectos tóxicos de los taxanos.

Estos fármacos tienen interacciones farmacológicas; la secuencia de cisplatino antes de paclitaxel disminuye la depuración de éste y causa mayor toxicidad que la secuencia contraria. El paclitaxel disminuye la depuración de doxorrubicina e intensifica la toxicidad cardiaca, mientras que el docetaxel no tiene efecto aparente en la farmacocinética de la antraciclina.

Se desconoce la base de la resistencia farmacológica. La resistencia a los taxanos se relaciona en algunas células tumorales cultivadas con aumento en la expresión del gen *mdr-1* y su producto, la glucoproteína P; otras células resistentes tienen mutaciones en la tubulina beta y es probable que tengan mayor sensibilidad a los alcaloides de la *Catharanthus roseus*. Otras líneas celulares resistentes tienen un incremento en la survivina, un factor antiapoptósico, la *Aurora* α *cinasa*, que induce la culminación de la mitosis. Los taxanos se unen de manera preferente con la subunidad tubulina βII de los microtúbulos; por tanto, las células se vuelven resistentes mediante el incremento en la isoforma βIII de la tubulina.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El paclitaxel se administra como infusión de 135 a 175 mg/m^2 durante 3 h cada tres semanas, o como infusión semanal de 1 h de 80 a 100 mg/m^2. Las infusiones prolongadas (96 h) también son activas. Las enzimas CYP hepáticas (sobre todo CYP2C8, CYP3A4 como enzima secundaria) someten el fármaco a metabolismo extenso. El principal metabolito es el 6-OH paclitaxel, que es inactivo; existen muchos otros productos de la hidroxilación en el plasma; < 10% de la dosis se excreta intacta en la orina. Se ha sugerido que se reduzca la dosis en pacientes con función hepática anormal, y deben usarse 50 a 75% de las dosis de taxanos en presencia de metástasis hepáticas > 2 cm o en pacientes con bilirrubina sérica anormal. Los fármacos que inducen CYP2C8 o CYP3A4, como difenilhidantoinato y fenobarbital, o los que inhiben las enzimas CYP, como los imidazoles antimicóticos, alteran de manera significativa la depuración farmacológica y su toxicidad.

La depuración de paclitaxel no es lineal y disminuye conforme aumenta la dosis o el ritmo de administración; la semivida plasmática es ~ 10 a 14 h y la depuración es de 15 a 18 L/h/m^2. La concentración plasmática crítica para inhibir los elementos medulares depende del tiempo de exposición, pero es probable que sea de 50 a 100 nM. La depuración de paclitaxel se retrasa mucho con la ciclosporina A y otros fármacos que inhiben la glucoproteína P.

El nab-paclitaxel logra una concentración sérica más alta de paclitaxel que el fármaco solubilizado en aceite de ricino polietoxilado, pero la mayor depuración de nab-paclitaxel produce una exposición farmacológica similar. El nab-paclitaxel casi siempre se administra por vía intravenosa durante 30 min en dosis de 260 mg/m^2 cada tres semanas. Como los otros taxanos, el nab-paclitaxel no debe administrarse a personas con una cuenta absoluta de neutrófilos < 1 500 células/mm^3.

La farmacocinética de docetaxel es similar a la de paclitaxel, con semivida de eliminación ~ 12 h. La depuración se realiza sobre todo por hidroxilación mediada por CYP3A4 y CYP3A5, lo que genera metabolitos inactivos. En contraste con paclitaxel, la farmacocinética de docetaxel es lineal para dosis ≤ 115 mg/m^2.

Usos terapéuticos. Los taxanos se han convertido en componentes centrales de regímenes para tratar los cánceres metastásicos ováricos, mamario, pulmonar, de tubo digestivo, genitourinario y de cabeza y cuello. Estos fármacos se administran una vez a la semana o una vez cada tres semanas. El uso apropiado de nab-paclitaxel como efecto ahorrador de dosis de esteroides todavía se evalúa en estudios clínicos.

Toxicidad clínica. El paclitaxel ejerce sus principales efectos farmacológicos secundarios en la médula ósea. La neutropenia casi siempre se detecta ocho a 11 días después de una dosis y se revierte con rapidez para los días 15 a 21. Si se usa con filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), pueden tolerarse dosis de hasta 250 mg/m^2 en 24 h, y la neuropatía periférica limita la dosis. Muchos pacientes experimentan mialgias después de recibir paclitaxel. En esquemas de dosis altas o luego del uso prolongado, la neuropatía sensitiva en calcetín y guante puede ser discapacitante, sobre todo en pacientes con neuropatía diabética subyacente o administración concurrente de cisplatino. La mucositis es notoria con las infusiones de 72 a 96 h y con el esquema semanal. Puede haber reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben infusiones de paclitaxel de corta duración (1 a 6 h), pero se evitan casi del todo con la administración previa de dexametasona, difenhidramina y antagonistas del receptor H_2, como se indicó antes. La premedicación no es necesaria con las infusiones de 96 h. Muchos pacientes experimentan bradicardia asintomática; durante las infusiones de 3 o 24 h, puede haber episodios ocasionales de taquicardia ventricular asintomática, que se resuelven de manera espontánea. El nab-paclitaxel conlleva tasas más altas de neuropatía periférica en comparación con el paclitaxel en aceite de ricino polietoxilado, pero rara vez causa reacciones de hipersensibilidad.

El docetaxel causa mayor neutropenia que el paclitaxel, pero menor neuropatía periférica y astenia, y menor frecuencia de hipersensibilidad. La retención de líquidos es un problema progresivo con los ciclos múltiples de docetaxel, lo

que causa edema periférico; derrame pleural y peritoneal, además de edema pulmonar en casos extremos. La dexametasona oral, 8 mg/día, iniciada un día antes de la infusión del fármaco y continuada por tres días, aminora mucho la retención de líquidos. En casos raros, el docetaxel puede causar neumonitis intersticial progresiva e insuficiencia respiratoria, si no se suspende el fármaco.

ESTRAMUSTINA

La estramustina (fosfato de estramustina) se combina con el estradiol y normustina (mostaza nornitrogenada) mediante un enlace carbamato. Aunque el intento de la combinación era intensificar la captación del alquilante en las células cancerosas prostáticas sensibles a estradiol, la estramustina no funciona *in vivo* como fármaco alquilante, sino que se une con la tubulina beta y las proteínas relacionadas con los microtúbulos, lo que produce desensamble de los microtúbulos y tiene efectos antimitóticos.

Usos terapéuticos. La estramustina sólo se usa para el tratamiento del cáncer prostático local avanzado o metastásico resistente a las hormonas en dosis inicial de 14 mg/kg al día dividida en tres o cuatro partes.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la administración oral, al menos 75% de la dosis del fosfato de estramustina se absorbe del tubo digestivo y se desfosforila con rapidez. El fármaco se somete a metabolismo extenso de primer paso mediante las enzimas CYP hepáticas hasta un derivado 17-ceto activo, la estromustina, y a múltiples productos inactivos; las formas activas del fármaco se acumulan en la próstata. En el hígado se produce cierta hidrólisis del enlace carbamato, lo que libera estradiol, estrona y el grupo normustina. La estramustina y la estromustina tienen semivida plasmática de 10 y 14 h, respectivamente, y se excretan como metabolitos inactivos, sobre todo en las heces.

Toxicidad clínica; interacciones farmacológicas. Además de la mielosupresión, la estramustina también tiene efectos farmacológicos secundarios estrogénicos (ginecomastia, impotencia, riesgo elevado de trombosis y retención de líquidos), causa hipercalcemia, crisis agudas de porfiria, disfunción de la tolerancia a la glucosa y reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema. La estramustina inhibe la depuración de taxanos.

EPOTILONAS

Las epotilonas son policétidos de 16 elementos descubiertos como metabolitos citotóxicos de una cepa de *Sorangium cellulosum*, una mixobacteria aislada por primera vez del suelo de la orilla del río Zambeze en el sur de África. Estos compuestos resuelven algunos de los problemas de otros fármacos que alteran y estabilizan los microtúbulos, como las dificultades para la formulación, administración del fármaco y susceptibilidad a la resistencia a múltiples fármacos. La ixabepilona está aprobada para el tratamiento del cáncer mamario.

Otros compuestos en desarrollo incluyen los análogos de la epotilona B patupilona (EPO906) y 21-aminoepotilona B (BMS-310705), al análogo de epotilona D KOS-1584 (R1645) y la sagopilona sintética.

Mecanismo de acción; resistencia. Se unen con la tubulina beta y desencadenan la nucleación de microtúbulos en múltiples sitios del centriolo. Esta estabilización caótica de los microtúbulos desencadena el paro del ciclo celular en la interfase G2-M e induce apoptosis. Las epotilonas se unen con un sitio distinto del de los taxanos. En las líneas celulares del cáncer colónico, p53 y Bax inician la apoptosis en las células tratadas con ixabepilona. Los estudios *in vitro* sugieren que ixabepilona es menos susceptible a la resistencia a múltiples fármacos mediada por la glucoproteína P que los taxanos. Otros mecanismos implicados en la resistencia a epotilona incluyen mutación del sitio de unión con la tubulina beta y el incremento de las isoformas de la tubulina beta.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La ixabepilona se administra por vía intravenosa. Debido a su mínima hidrosolubilidad, se administra en un fármaco solubilizador, aceite de ricino polioxietilado/etanol, el cual se ha implicado como causa de las reacciones la infusión; estas reacciones son infrecuentes con la premedicación con antagonistas H_1 y H_2. El fármaco se depura mediante las enzimas CYP hepáticas y su semivida plasmática es de 52 h.

Usos terapéuticos. En pacientes con cáncer mamario metastásico resistente o ya tratado con antraciclinas y resistentes a taxanos, la ixabepiloma más capecitabina producen una mejor supervivencia sin enfermedad de 1.6 meses, en comparación con la capecitabina sola. La ixabepilona también está indicada como monoterapia para cáncer mamario metastásico en pacientes en las que la enfermedad ya progresó durante el tratamiento con antraciclinas, taxanos y capecitabina. La dosis recomendada de ixabepilona como monoterapia o combinada con capecitabina es 40 mg/m^2, que se administra durante 3 h cada tres semanas. Debido a la mielosupresión aditiva, el estudio fase III usó una menor dosis de capecitabina (2 000 mg/m^2) administrada con ixabepilona. Los pacientes deben recibir antagonistas H_1 y H_2 antes de la ixabepilona para minimizar las reacciones de hipersensibilidad.

La combinación de ixabepilona y capecitabina está contraindicada en pacientes con una cuenta inicial de neutrófilos < 1 500 células/mm^3, cuenta plaquetaria < 100 000 células/mm^3, transaminasas séricas > 2.5 × límite normal superior (ULN, *upper limit of normal*) o bilirrubina superior a lo normal. En pacientes tratados con ixabepilona en monoterapia que tienen disfunción hepática leve o moderada (bilirrubina < 1.5 × ULN o 1.5 a 3 × ULN, respectivamente), se recomiendan dosis iniciales de 32 y 20 mg/m^2 debido a la depuración farmacológica prolongada.

Toxicidad. Las epotilonas tienen efectos tóxicos similares a los de los taxanos: neutropenia, neuropatía sensitiva periférica, fatiga, diarrea y astenia.

ANÁLOGOS DE LA CAMPTOTECINA

Las camptotecinas son antineoplásicos citotóxicos potentes dirigidos contra la enzima nuclear *topoisomerasa I*. El principal compuesto de esta clase, la camptotecina, se aisló del árbol *Camptotheca acuminata*. El *irinotecán* y *topotecán*, los únicos análogos de camptotecina aprobados en la actualidad para uso clínico, tienen actividad en cáncer colorrectal, ovárico y pulmonar microcítico.

Química. Todas las camptotecinas tienen un centro de cinco anillos fusionados que incluye un anillo de lactona lábil (figuras 6-5 y 6-6, como ejemplos). El grupo hidroxilo y la conformación S del centro quiral en C20 del anillo lactona son necesarios para la actividad biológica. Las sustituciones adecuadas de los anillos A y B de la subunidad quinolona intensifican la solubilidad en agua y aumentan la potencia para inhibir la topoisomerasa I. El topotecán es una molécula semisintética con un grupo dimetilamino que aumenta su solubilidad en agua. El irinotecán (CPT-11) difiere del topotecán en que es un profármaco. El enlace carbamato entre la fracción camptotecina y la cadena lateral bis-piperidina dibásica en la posición C10 (que vuelve a la molécula hidrosoluble) se separa mediante una carboxilesterasa para formar el metabolito activo SN-38 (figura 6-5).

Mecanismo de acción. Las DNA topoisomerasas son enzimas nucleares que reducen el estrés por torsión en el DNA muy espiralizado, lo que permite que algunas regiones del DNA se desenrollen lo suficiente para permitir la replicación, reparación y trascripción. Dos clases de topoisomerasa (I y II) median la rotura y nuevo sellado de la cadena de DNA. Los análogos de camptotecina inhiben la función de la topoisomerasa I; una multitud de otros compuestos químicos (p. ej., antraciclinas, epipodofilotoxinas, acridinas) inhiben la topoisomerasa II. Las camptotecinas se unen y estabilizan el complejo separable DNA-topoisomerasa I, que en condiciones normales es transitorio. Aunque la acción separadora inicial de la topoisomerasa I no se altera, se inhibe el paso de reunión, lo que causa acumulación de roturas unicatenarias en el DNA. Estas lesiones son reversibles y no son tóxicas por sí mismas para la célula. Sin embargo, la colisión de una horquilla de replicación de DNA con esta cadena dividida de DNA causa una rotura irreversible en el DNA bicatenario, lo que al final conduce a la muerte celular. No se ha aclarado la consecuencia precisa de los eventos que ocasionan el daño en el DNA inducido por el fármaco a la muerte celular; se observa fragmentación del DNA internucleosómico, una característica de la muerte celular programada.

Las camptotecinas son *fármacos específicos de la fase S*, ya que es necesaria la síntesis activa del DNA para que resulten citotóxicas. Esto tiene implicaciones clínicas importantes. Los fármacos citotóxicos específicos de la fase S casi siempre requieren exposiciones prolongadas de las células tumorales a concentraciones farmacológicas mayores a un límite mínimo para alcanzar la eficacia terapéutica óptima. En realidad, la administración prolongada de dosis bajas de análogos de camptotecina es menos tóxica y tiene la misma o más actividad antitumoral que las series terapéuticas más cortas e intensas.

Mecanismos de resistencia. El decremento en la acumulación intracelular del fármaco puede explicar la resistencia en las líneas celulares. El topotecán, pero no el SN-38 ni el irinotecán, es sustrato de la glucoproteína P. Sin embargo, en comparación con otros sustratos, como etopósido o doxorrubicina, el topotecán es un sustrato relativamente deficiente. Otros reportes relacionan la resistencia a topotecán e irinotecán con la clase de transportadores MRP. Las líneas celulares que carecen de actividad carboxilesterasa muestran resistencia al irinotecán, pero el hígado y los leucocitos pueden tener actividad carboxilesterasa suficiente para convertir el irinotecán en SN-38. La resistencia a la camptotecina también puede ser resultado de la escasa expresión o mutación de la topoisomerasa I. Se ha demostrado un decremento transitorio de la topoisomerasa I después de la exposición *in vitro* e *in vivo* prolongada a las camptotecinas. Las mutaciones que reducen la actividad catalítica de la enzima topoisomerasa I o su afinidad de unión con el DNA se vinculan con resistencia experimental a la camptotecina. Por último, la exposición de las células a fármacos dirigidos contra la topoisomerasa I incrementa la topoisomerasa II, una enzima alternativa para el procesamiento de la cadena de DNA.

TOPOTECÁN

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El topotecán está aprobado para la administración intravenosa. Una formulación oral en desarrollo tiene biodisponibilidad de 30 a 40% en pacientes con cáncer. El topotecán tiene farmacocinética lineal y se elimina con rapidez de la circulación general, con semivida ~ 3.5 a 4.1 h. Sólo 20 a 35% del total del fármaco en el plasma se encuentra en la forma lactona activa. En 24 h, 30 a 40% de la dosis administrada aparece en la orina. Las dosis deben reducirse en proporción al descenso en la CrCl. Parece que el metabolismo

hepático es una vía relativamente menor de eliminación del fármaco. El porcentaje de unión con proteínas plasmáticas de topotecán es bajo (7 a 35%), lo que podría explicar su mayor penetración al SNC.

Usos terapéuticos. El topotecán está indicado en pacientes ya tratados con cáncer ovárico o pulmonar microcítico. La toxicidad hemática significativa limita su empleo en combinación con otros fármacos activos en estas neoplasias (p. ej., cisplatino). El régimen posológico recomendado de topotecán para cáncer ovárico y pulmonar microcítico es una infusión de 30 min con 1.5 mg/m^2 al día durante cinco días consecutivos cada tres semanas. Para el cáncer cervicouterino, aunado al cisplatino, la dosis de topotecán es 0.75 mg/m^2 los días 1, 2 y 3, repetida cada 21 días. La dosis de topotecán debe reducirse a 0.75 mg/m^2 al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 20 a 40 ml/min); el topotecán no debe administrarse a pacientes con daño renal grave (CrCl < 20 ml/min). La disfunción hepática no altera la depuración y toxicidad del topotecán. Se requieren cifras iniciales de neutrófilos > 1 500 células/mm^3 y de plaquetas > 100 000 antes de administrar topotecán.

Toxicidad clínica. La toxicidad limitante de la dosis en todos los esquemas posológicos es la neutropenia, con o sin trombocitopenia. La incidencia de neutropenia grave con 1.5 mg/m^2 al día durante cinco días cada tres semanas puede ser de hasta 81%, con una incidencia de 26% de neutropenia febril. En pacientes con neoplastias malignas hemáticas, los efectos secundarios GI, como la mucositis y la diarrea se han vuelto limitantes de la dosis. Otras reacciones adversas menos frecuentes y casi siempre leves del topotecán incluyen náusea y vómito, aumento de transaminasas hepáticas, fiebre, fatiga y exantema.

IRINOTECÁN

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La conversión de irinotecán en SN-38 está mediada sobre todo por carboxilesterasas hepáticas (figura 6-5). Aunque SN-38 puede medirse en el plasma poco después de iniciar la infusión intravenosa de irinotecán, el AUC de SN-38 es sólo ~ 4% del AUC de irinotecán, lo que sugiere que sólo una fracción relativamente pequeña de la dosis se convierte en la forma activa del fármaco. El irinotecán tiene farmacocinética lineal. En comparación con topotecán, una fracción relativamente grande de irinotecán y SN-38 se encuentran en el plasma en la forma lactona intacta con actividad biológica. La semivida de SN-38 es 11.5 h, tres veces mayor que la de topotecán. No se ha caracterizado la penetración de SN-38 al LCR en humanos.

En contraste con topotecán, el metabolismo hepático de irinotecán y SN-38 representa una vía importante de eliminación para ambos. Se han identificado metabolitos oxidativos en el plasma, los cuales son resultado de reacciones mediadas por CYP3A dirigidas a la cadena colateral bis-piperidina. La conversión de estos metabolitos a SN-38 no es significativa. La depuración corporal total de irinotecán fue dos veces mayor en pacientes con cáncer cerebral que toman fármacos anticonvulsivos inductores de enzimas CYP hepáticas.

La UGT1A1 glucuronidato el grupo hidroxilo en la posición C10 (resultado de la división de la fracción bispiperidina), lo que produce el metabolito inactivo SN-38G (figura 6-6). Parece que la excreción biliar es la principal vía de eliminación de irinotecán, SN-38 y los metabolitos, aunque la excreción urinaria también contribuye (14 a 37%). La magnitud de la glucuronidación de SN-38 mantiene una relación inversa con el riesgo de diarrea intensa después del tratamiento con irinotecán. Los polimorfismos de UGT1A1 relacionados con síndromes de hiperbilirrubinemia familiar pueden tener un impacto sustancial en el uso clínico de irinotecán. Se ha encontrado una relación positiva entre la concentración sérica inicial de bilirrubina no conjugada y la gravedad de la neutropenia y el AUC de irinotecán y SN-38 en pacientes tratados con el irotecán. Se ha observado toxicidad grave por irinotecán en pacientes con cáncer y síndrome de Gilbert, quizá por la menor glucuronidación de SN-38. Es posible que la presencia de glucuronidasa bacteriana en la luz intestinal contribuya a la toxicidad del irinotecán GI por la liberación de SN-38 no conjugado a partir del metabolito glucurónido inactivo.

Usos terapéuticos. Los esquemas posológicos aprobados de irinotecán como fármaco único en Estados Unidos incluyen 125 mg/m^2 como infusión durante 90 min cada semana (los días 1, 8, 15 y 22) durante cuatro de seis semanas, y 350 mg/m^2 administrados cada tres semanas. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado, el irinotecán se usa como tratamiento de primera línea combinado con fluoropirimidinas o como fármaco único, o combinado con cetuximab después del fracaso de un régimen con 5-FU y oxaliplatino.

Toxicidad clínica. La toxicidad limitante de la dosis en todos los esquemas posológicos es la diarrea tardía (35%), con o sin neutropenia. Un régimen intensivo con loperamida (4 mg ante la aparición de heces flojas, iniciado más de unas cuantas horas después de recibir el tratamiento, seguidos de 2 mg cada 2 h; capítulo 47) reduce la incidencia a menos de la mitad. Sin embargo, una vez que existe diarrea intensa, las dosis corriente de antidiarreicos tienden a ser inefectivas. La diarrea casi siempre se resuelve en una semana y, a menos que se acompañe de fiebre y neutropenia, rara vez es letal.

El segundo efecto farmacológico secundario más frecuente del irinotecán es la mielosupresión. Existe neutropenia intensa en 14 a 47% de los pacientes tratados con el esquema trisemanal y es menos frecuente entre los tratados con el esquema semanal. Existe neutropenia febril en 3% de los pacientes y puede ser letal, sobre todo cuando se acompaña de diarrea. Es posible que haya un síndrome colinérgico resultado de la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa por el irinotecán en las primeras 24 h después de administrarlo. Los síntomas incluyen diarrea aguda,

diaforesis, sialorrea, cólicos abdominales, trastornos en la acomodación visual, lagrimeo, rinorrea y, con menor frecuencia, bradicardia asintomática. Estos efectos son de corta duración y responden en minutos a la atropina. Otras reacciones adversas frecuentes incluyen náusea y vómito, fatiga, vasodilatación o rubor cutáneo, mucositis, aumento en las transaminasas hepáticas y alopecia. Existen informes de disnea y neumonitis intersticial relacionadas con el irinotecán.

ANTIBIÓTICOS

DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D)

La actinomicina D tiene efectos provechosos en el tratamiento de tumores sólidos en niños y del coriocarcinoma en las mujeres adultas.

Las actinomicinas son cromopéptidos. La mayoría contiene el mismo cromóforo, la actinosina fenoxazona plana, causante de su color amarillo rojizo. Las diferencias entre las actinomicinas naturales se limitan a las variaciones en la estructura de los aminoácidos de las cadenas colaterales peptídicas.

Mecanismo de acción. La capacidad de las actinomicinas para unirse con el DNA helicoidal doble es la razón de su actividad biológica y citotoxicidad. El anillo fenoxazona plano se intercala entre los pares de bases guanina-citosina del DNA, mientras que las cadenas polipeptídicas se extienden a lo largo de la hendidura menor de la hélice, lo que genera un complejo dactinomicina-DNA con la estabilidad suficiente para bloquear la trascripción del DNA mediante la RNA polimerasa. Las RNA polimerasas dependientes de DNA son mucho más sensibles a los efectos de la dactinomicina que las DNA polimerasas. Además, la dactinomicina causa roturas en una sola cadena del DNA, quizá mediante un radical libre intermediario o como resultado de la acción de la topoisomerasa II. La dactinomicina inhibe las células de proliferación rápida, ya sean normales o neoplásicas, y está entre los fármacos antitumorales más potentes conocidos.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La dactinomicina se administra por inyección intravenosa. El metabolismo del fármaco es mínimo. Se excreta en la bilis y la orina, y desaparece del plasma con una semivida terminal de 36 h. La dactinomicina no cruza la barrera hematoencefálica.

Usos terapéuticos. La dosis diaria usual de dactinomicina (actinomicina D) es 10 a 15 μg/kg, que se administran por vía intravenosa durante cinco días. Si no hay manifestaciones de reacciones adversas, pueden administrarse series terapéuticas adicionales a intervalos de dos a cuatro semanas. En otros regímenes se administran 3 a 6 μg/kg al día para un total de 125 μg/kg, y se han usado dosis semanales de mantenimiento de 7.5 μg/kg. La principal aplicación clínica de la dactinomicina es el tratamiento del rabdomiosarcoma y el tumor de Wilms en niños, en el cual es curativo cuando se combina con cirugía primaria, radioterapia y otros fármacos, en particular vincristina y ciclofosfamida. Los sarcomas de Ewing, Kaposi y de tejidos blandos también responden a este fármaco. La dactinomicina y el MTX son curativos para el coriocarcinoma.

Toxicidad clínica. Las reacciones adversas incluyen anorexia, náusea y vómito, casi siempre unas cuantas horas después de la administración. La supresión hemopoyética con pancitopenia puede ocurrir en la primera semana después de completar el tratamiento. Son frecuentes la proctitis, diarrea, glositis, queilitis y ulceraciones de la mucosa bucal; las manifestaciones dermatológicas incluyen alopecia, así como eritema, descamación y aumento en la inflamación y pigmentación de las áreas sometidas a rayos X antes o al mismo tiempo. La extravasación local del fármaco puede causar una lesión grave; el fármaco es un corrosivo extremo para los tejidos blandos.

ANTRACICLINAS Y ANTRACENEDIONAS

Las antraciclinas provienen del hongo *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. La *idarrubicina* y la *epirrubicina* son análogos de las antraciclinas naturales *doxorrubicina* y *daunorrubicina*, y sólo difieren un poco en su estructura química, pero tienen patrones de actividad clínica un poco distintos. La daunorrubicina y la idarrubicina se han usado sobre todo en las leucemias agudas, mientras que la doxorrubicina y la epirrubicina tienen actividad más amplia contra tumores sólidos humanos. Estos fármacos, capaces de generar radicales libres, causan una miocardiopatía inusual y a menudo irreversible, cuya presencia se relaciona con la dosis total del fármaco. La *mitoxantrona* es un fármaco de estructura similar, pero tiene menor toxicidad cardiaca, es útil contra el cáncer prostático y la AML, así como en quimioterapia de dosis altas.

Mecanismos de acción y resistencia. Las antraciclinas y antracenedionas pueden intercalarse con el DNA de manera directa, con lo que alteran la trascripción y la replicación. Es más importante su capacidad para formar un complejo heterotrimérico con topoisomerasa II y DNA. La topoisomerasa II produce roturas de las dos cadenas en la columna 3′-fosfato, lo que permite el paso de la cadena y el desenvolvimiento del DNA espiralizado. Después del paso de la cadena, la topoisomerasa II liga de nuevo las cadenas de DNA; esta función enzimática es esencial para la replicación y reparación del DNA. La formación de un complejo ternario con antraciclinas o con etopósido inhibe la nueva

ligadura de las cadenas rotas de DNA, lo que ocasiona la apoptosis. Los defectos en la reparación de las roturas del DNA bicatenario sensibilizan a las células al daño causado por estos fármacos, mientras que la expresión excesiva de la reparación de DNA vinculada con la trascripción puede contribuir a la resistencia.

Las fracciones quinonas de las antraciclinas pueden formar intermediarios radicales que reaccionan con oxígeno para producir radicales aniónicos superóxido que pueden generar peróxido de hidrógeno y •OH que reaccionan con el DNA y oxidan sus bases, lo que ocasiona la apoptosis. La síntesis de radicales libres se intensifica mucho por la interacción de doxorrubicina con el hierro. Las defensas enzimáticas, como la superóxido dismutasa y la catalasa protegen a las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y estas defensas pueden incrementarse con antioxidantes exógenos, como el tocoferol alfa, o por un quelante del hierro, el desrazoxano, que protege contra la toxicidad cardiaca. Las poblaciones de células tumorales expuestas a antraciclinas muestran resistencia a múltiples fármacos. Las antraciclinas también se exportan de las células tumorales por integrantes de la familia de transportadores MRP y por ABCG2 (la proteína de resistencia del cáncer mamario). Otros cambios bioquímicos en las células resistentes incluyen aumento en la actividad de la glutatión peroxidasa, decremento en la activación o mutación de la topoisomerasa II y aumento en la capacidad para reparar las roturas en la cadena de DNA.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina casi siempre se administran por vía intravenosa y se eliminan mediante un patrón complejo de metabolismo hepático y excreción biliar. Cada antraciclina se convierte en un alcohol intermediario activo que tiene una función variable en la actividad terapéutica. Las curvas de desaparición plasmática de doxorrubicina y daunorrubicina son multifásicas, con semivida terminal de 30 h. La semivida de la idarrubicina es de 15 h, y la de su metabolito activo, el idarrubicinol, es de 40 h. Los fármacos entran con rapidez al corazón, riñones, pulmones, hígado y bazo; no cruzan la barrera hematoencefálica. La depuración se retrasa en presencia de disfunción hepática; debe considerarse una reducción de al menos 50% de la dosis en pacientes con cifras elevadas de bilirrubina sérica.

IDARRUBICINA Y DAUNORRUBICINA

Aplicación terapéutica. La dosis recomendada de idarrubicina es 12 mg/m^2 al día durante tres días por inyección intravenosa con citarabina. Se recomienda la inyección lenta durante 10 a 15 min para evitar la extravasación. La idarrubicina causa menor cardiotoxicidad que las otras antraciclinas.

La daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina) está disponible para uso intravenoso. La dosis recomendada es 25 a 45 mg/m^2 al día durante tres días. El fármaco se administra con cuidado para prevenir la extravasación. Las dosis totales > 1 000 mg/m^2 conllevan un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La daunorrubicina puede colorear de rojo la orina. La daunorrubicina y la idarrubicina también se usan en el tratamiento de AML combinadas con Ara-C.

Toxicidad clínica. Los efectos farmacológicos secundarios de la daunorrubicina y la idarrubicina incluyen depresión de la médula ósea, estomatitis, alopecia, trastornos del tubo digestivo, exantema y cardiotoxicidad. Ésta se caracteriza por taquicardia, arritmias, disnea, hipotensión, derrame pericárdico e insuficiencia cardiaca congestiva que responde poco a los glucósidos digitálicos.

DOXORRUBICINA

Usos terapéuticos. La dosis recomendada es 60 a 75 mg/m^2, administrada como infusión intravenosa rápida que se repite después de 21 días. Existe una formulación liposómica de doxorrubicina para el tratamiento del sarcoma de Kaposi en presencia de sida, y se administra por vía intravenosa en dosis de 20 mg/m^2 durante 60 min y se repite cada tres semanas. La formulación liposómica también está aprobada para el cáncer ovárico en dosis de 50 mg/m^2 cada cuatro semanas, y como tratamiento del mieloma múltiple (junto con bortezomib) en dosis de 30 mg/m^2 el día 4 de cada ciclo de 21 días. Debe advertirse a los pacientes que el fármaco colorea de rojo la orina. La doxorrubicina es efectiva contra linfomas malignos. Combinada con ciclofosfamida, alcaloides de la *Catharanthus roseus* y otros fármacos, es un ingrediente importante del tratamiento exitoso de los linfomas. Es un componente valioso de varios regímenes de quimioterapia adyuvante y para el carcinoma mamario metastásico. También es provechosa en sarcomas pediátricos y del adulto, incluidos los sarcomas osteógenos, de Ewing y de tejidos blandos.

Toxicidad clínica. La toxicidad de la doxorrubicina es similar a la de la daunorrubicina. La mielosupresión es una complicación sustancial limitante de la dosis, y la leucopenia máxima casi siempre se alcanza en la segunda semana de tratamiento y se recupera para la cuarta; la trombocitopenia y la anemia siguen un patrón similar, pero casi siempre son menos pronunciadas. La estomatitis, mucositis, diarrea y alopecia son frecuentes, pero reversibles. Las estrías eritematosas cercanas al sitio de infusión ("enrojecimiento por doxorrubicina") es una reacción alérgica benigna y no debe confundirse con la extravasación. Raras veces hay rubor facial, conjuntivitis y lagrimeo. El fármaco puede causar toxicidad local grave en tejidos radiados (p. ej., piel, corazón, pulmones, esófago y mucosa del tubo digestivo), incluso cuando no se administren los dos tratamientos al mismo tiempo.

La miocardiopatía es la principal toxicidad de largo plazo y puede adquirir dos formas:

- **Una forma aguda, caracterizada por cambios electrocardiográficos anormales, incluidas alteraciones del segmento ST y la onda T, y arritmias.** Esta forma es breve y rara vez representa un problema grave. Se

observa un descenso agudo reversible en la fracción de expulsión de algunos pacientes las 24 h siguientes a la administración del fármaco como dosis única, y la troponina T en plasma puede incrementarse en una minoría de pacientes en los primeros días después de la administración. El daño miocárdico agudo, el "síndrome de pericarditis-miocarditis", puede comenzar en los días siguientes a la infusión del fármaco y se caracteriza por trastornos graves en la conducción del impulso e insuficiencia cardiaca congestiva franca, a menudo acompañada de derrame pericárdico.

- **Toxicidad crónica acumulativa relacionada con la dosis (casi siempre con dosis totales ≥ 550 mg/m^2) que progresa a insuficiencia cardiaca congestiva.** La tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia congestiva se aproxima al 50%. El riesgo aumenta mucho, con estimaciones de hasta 20%, con dosis totales de 550 mg/m^2 (se recomienda una dosis límite de 300 mg/m^2 para casos pediátricos). Estas dosis totales sólo deben rebasarse en circunstancias excepcionales o con el uso concomitante de desrazoxano, un compuesto protector cardiaco quelante del hierro. La radiación cardiaca, la administración de dosis altas de ciclofosfamida y otra antraciclina, o el uso concomitante de trastuzumab aumentan el riesgo de toxicidad cardiaca. La toxicidad cardiaca de inicio tardío, con insuficiencia cardiaca años después del tratamiento, puede ocurrir en poblaciones pediátrica y adulta. Los niños tratados con antraciclinas tienen un riesgo tres a 10 veces más alto de arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte súbita cardiaca en la vida adulta. La administración concomitante de dexrazoxano puede reducir los incrementos de troponina T y evitar la cardiotoxicidad ulterior.

EPIRRUBICINA

Esta antraciclina está indicada como componente del tratamiento adjunto para el cáncer mamario. Se administra en dosis de 100 a 120 mg/m^2 por vía intravenosa cada tres o cuatro semanas. Las dosis totales > 900 mg/m^2 aumentan mucho el riesgo de cardiotoxicidad. Su perfil de toxicidad es el mismo que el de la doxorrubicina.

VALRRUBICINA

La valrrubicina es un análogo semisintético de la doxorrubicina, se usa sólo para el tratamiento intravesicular del cáncer de vejiga. Se instilan 800 mg en la vejiga una vez a la semana durante seis semanas. La absorción sistémica es menor al 10% del fármaco instilado. Los efectos farmacológicos secundarios se relacionan con la irritación vesical.

MITOXANTRONA

La mitoxantrona está aprobada en la AML, cáncer prostático y en la etapa tardía de la esclerosis múltiple progresiva secundaria. La mitoxantrona tiene poca capacidad para producir radicales libres del tipo quinona y es menos tóxica para el corazón que la doxorrubicina. Produce mielosupresión aguda, cardiotoxicidad (menos que la doxorrubicina) y mucositis, como principales efectos farmacológicos secundarios; causa menos náusea, vómito y alopecia que la doxorrubicina. La mitoxantrona se administra por infusión intravenosa. Para inducir la remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos, el fármaco se administra en dosis diarias de 12 mg/m^2 por tres días con citarabina. También se usa en el cáncer prostático avanzado resistente a hormonas, en dosis de 12 a 14 mg/m^2 cada 21 días.

EPIPODOFILOTOXINAS

ETOPÓSIDO Y TENIPÓSIDO

Dos derivados sintéticos de las podofilotoxinas tienen actividad terapéutica significativa en la leucemia pediátrica, carcinomas pulmonares microcíticos, tumores testiculares, enfermedad de Hodgkin y linfomas macrocíticos. Estos derivados son el etopósido (VP-16-213) y tenipósido (VM-26). Aunque la podofilotoxina se une con la tubulina, el etopósido y el tenipósido no tienen efecto en la estructura o función de los microtúbulos en las concentraciones usuales.

Mecanismos de acción y resistencia. El etopósido y tenipósido forman complejos ternarios con la topoisomerasa II y el DNA, e impiden el sellado de la rotura normal que sigue a la unión de la topoisomerasa con el DNA. La enzima permanece unida con el extremo libre de la cadena de DNA rota, lo que conduce a la acumulación de roturas en el DNA y muerte celular. Las células que están en las fases S y G_2 del ciclo celular son las más sensibles al etopósido y tenipósido. Las células resistentes muestran 1) amplificación del gen *mdr-1* que codifica el transportador de salida de la glucoproteína P del fármaco; 2) mutación o expresión reducida de la topoisomerasa II, o 3) mutaciones del gen supresor tumoral p53, un componente necesario de la vía apoptósica.

ETOPÓSIDO

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La administración oral de etopósido tiene absorción variable que promedia ~ 50%. Después de la inyección intravenosa se observa un patrón bifásico de depuración, con semivida terminal ~ 6 a 8 h en pacientes con función renal normal. Cerca de 40% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina. En pacientes con función renal alterada, la dosis debe reducirse en proporción al decremento en la CrCl. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, el aumento en la toxicidad puede ser resultado de la albúmina sérica disminuida (menor proporción del fármaco unido) y el aumento de la bilirrubina (que desplaza al etopósido de la

albúmina); no se han establecido los lineamientos para la disminución de la dosis en estas circunstancias. Las concentraciones del fármaco en el LCR promedian 1 a 10% de la plasmática.

Usos terapéuticos. La dosis intravenosa de etopósido para cáncer testicular en el tratamiento combinado (con bleomicina y cisplatino) es 50 a 100 mg/m^2 durante cinco días, o 100 mg/m^2 en días alternos por tres dosis. Para el carcinoma pulmonar microcítico, la dosis en tratamiento combinado (con cisplatino e ifosfamida) es de 35 mg/m^2 al día por vía intravenosa durante cuatro días o 50 mg/m^2 al día por vía intravenosa por cinco días. La dosis oral para el cáncer pulmonar microcítico es dos veces mayor que la intravenosa. Los ciclos terapéuticos casi siempre se repiten cada tres o cuatro semanas. Cuando se administra por vía intravenosa, el fármaco debe suministrarse despacio durante un periodo de 30 a 60 min a fin de evitar la hipotensión y el broncoespasmo, que son probables por los aditivos empleados para disolver el etopósido.

El etopósido también tiene actividad contra linfomas no Hodgkin, leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi en presencia de sida. El etopósido tiene un perfil de toxicidad favorable para incrementar la dosis, ya que su principal efecto farmacológico secundario es la mielosupresión. En combinación con ifosfamida y carboplatino, a menudo se usa para la quimioterapia de dosis altas en dosis totales de 1 500 a 2 000 mg/m^2.

Toxicidad clínica. La toxicidad limitante de la dosis de etopósido es la leucopenia (nadir a los 10 a 14 días, con recuperación a las tres semanas). La trombocitopenia es menos frecuente y casi nunca es grave. La náusea, vómito, estomatitis y diarrea complican el tratamiento en ~ 15% de los pacientes. La alopecia es frecuente, pero reversible. La toxicidad hepática es muy evidente después del tratamiento con dosis altas. Tanto con etopósido como con tenipósido, la toxicidad aumenta en personas con albúmina sérica disminuida, un efecto derivado de la menor unión con proteínas del fármaco. Una complicación perturbadora del tratamiento con etopósido es el desarrollo de una forma inusual de leucemia no linfocítica aguda con una traslocación en el cromosoma 11q23. En este locus se encuentra un gen (*MLL*) que regula la proliferación de células madre pluripotentes. Las células leucémicas tienen la apariencia citológica de la leucemia monocítica o monomielocítica aguda. Otro rasgo distintivo de la leucemia vinculada con etopósido es el corto intervalo entre el final del tratamiento y el inicio de la leucemia (uno a tres años), en comparación con el intervalo de cuatro a cinco años para las leucemias secundarias relacionadas con los fármacos alquilantes, y la ausencia de un periodo mielodisplásico previo a la leucemia. Los pacientes que reciben dosis una o dos veces por semana de etopósido, con dosis acumulativas > 2 000 mg/m^2, parecen tener el riesgo más alto de leucemia.

TENIPÓSIDO

El tenipósido se administra por vía intravenosa. Tiene un patrón multifásico de depuración plasmática: después de la distribución, se observa una semivida de 4 h y otra de 10 a 40 h. Cerca de 45% del fármaco se excreta en la orina; en contraste con el etopósido, hasta 80% se recupera en forma de metabolitos. Los anticonvulsivos, como el difenilhidantoinato, aumentan el metabolismo hepático del tenipósido y reducen la exposición sistémica. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Menos de 1% del fármaco cruza la barrera hematoencefálica. El tenipósido está disponible para tratamiento de la ALL resistente en niños y es sinérgico con la citarabina. El tenipósido se administra por infusión intravenosa en dosis que van de 50 mg/m^2 al día durante cinco días a 165 mg/m^2 dos veces a la semana. Este fármaco tiene poca utilidad y se administra sobre todo para leucemia aguda en niños y para leucemia monocítica en lactantes, así como en glioblastoma, neuroblastoma y metástasis cerebrales de carcinomas pulmonares microcíticos. Sus principales reacciones adversas son mielosupresión, náusea y vómito.

FÁRMACOS CON MECANISMOS DE ACCIÓN DIVERSOS

BLEOMICINA

Las bleomicinas, un grupo inusual de antibióticos que dividen el DNA, son productos de la fermentación de *Streptomyces verticillus*. El fármaco que se usa hoy en día en la práctica clínica es una combinación de los dos péptidos quelantes del cobre, las bleomicinas A_2 y B_2, que difieren sólo en su aminoácido terminal. Como su toxicidad no se superpone con la de otros fármacos citotóxicos y debido a su mecanismo de acción único, la bleomicina mantiene un sitio importante en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y el cáncer testicular.

Mecanismo de acción y resistencia. La citotoxicidad de la bleomicina se debe a su capacidad para causar daño oxidativo a la desoxirribosa del timidilato y otros nucleótidos, lo que causa roturas de una y ambas cadenas del DNA. La bleomicina induce acumulación de células en la fase G_2 del ciclo celular y muchas de estas células muestran alteraciones cromosómicas, incluidas roturas de cromátides, espacios, fragmentos y traslocaciones. La bleomicina divide al DNA mediante la generación de radicales libres. En presencia de oxígeno y un fármaco reductor, el complejo metal-fármaco se activa y funciona como una oxidasa ferrosa que transfiere electrones de Fe^{2+} al oxígeno molecular para producir radicales oxígeno. Los complejos metal-bleomicina pueden activarse mediante la reacción con la enzima de la flavina, NADPH-CYP_{450} reductasa. La bleomicina se une con el DNA y el complejo activado genera radicales libres que causan la abstracción de un protón en la posición 3′ de la columna de desoxirribosa de la cadena del DNA, lo que abre el anillo desoxirribosa y genera una rotura en la cadena del DNA. Un exceso de roturas conduce a la apoptosis.

La bleomicina se degrada mediante una hidrolasa específica que se encuentra en varios tejidos normales, incluido el hígado. La actividad de la hidrolasa es baja en la piel y pulmones, lo que quizá contribuye a la toxicidad grave. Algunas células resistentes a la bleomicina tienen niveles elevados de actividad hidrolasa. En otras líneas celulares, la resistencia se atribuye al decremento en la captación, reparación de las roturas en las cadenas o desactivación del fármaco mediante tioles o proteínas ricas en tiol.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La bleomicina se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea; también se instila en la vejiga para el tratamiento local del cáncer vesical. Como tiene una masa molecular alta, la bleomicina cruza poco la barrera hematoencefálica. Su semivida de eliminación es ~ 3 h. Casi dos tercios del fármaco se excretan intactos en la orina. Las concentraciones plasmáticas son muy altas en pacientes con daño renal; la dosis de bleomicina debe reducirse si la CrCl es < 60 ml/min.

Usos terapéuticos. La dosis recomendada de bleomicina es 10 a 20 unidades/m^2 una o dos veces a la semana por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Se recomienda una dosis de prueba ≥ 2 unidades en pacientes con linfoma. En la práctica clínica se usa una multitud de regímenes, y las dosis de bleomicina se expresan en unidades. Las series terapéuticas con más de 250 mg deben administrarse con cautela y, por lo general, sólo en el tratamiento del cáncer testicular de alto riesgo, debido al aumento marcado en el riesgo de toxicidad pulmonar. La bleomicina también puede instilarse en la cavidad pleural en dosis de 5 a 60 mg para sellar el espacio pleural en pacientes con derrames malignos. La bleomicina es muy efectiva contra tumores de células germinales del testículo u ovario. En el cáncer testicular es curativo si se usa con cisplatino y vinblastina o cisplatino y etopósido. Es un componente del régimen curativo corriente ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) para linfoma de Hodgkin.

Toxicidad clínica. Como la bleomicina causa poca mielosupresión, tiene ventajas significativas en combinación con otros fármacos citotóxicos. Sin embargo, tiene muchos efectos farmacológicos secundarios cutáneos que incluyen hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema, incluso ulceración y, en casos raros, fenómeno de Raynaud. Las lesiones cutáneas pueden repetirse cuando los pacientes se tratan con otros fármacos antineoplásicos. Raras veces, la bleomicina causa una dermatitis flagelada consistente en bandas de eritema pruriginoso en los brazos, espalda, piel cabelluda y manos; este exantema responde con facilidad a los corticoesteroides tópicos.

La reacción adversa más grave de la bleomicina es la toxicidad pulmonar, que inicia con tos seca, estertores finos e infiltrados basilares difusos en las radiografías, y puede progresar hasta fibrosis pulmonar que es potencialmente mortal. Cerca de 5 a 10% de los sujetos tratados con bleomicina desarrollan toxicidad pulmonar clínica y ~ 1% muere por esta complicación. La mayoría de los pacientes que se recuperan experimentan una mejoría significativa en la función pulmonar, pero la fibrosis puede ser irreversible. Las pruebas de función pulmonar no tienen valor predictivo para detectar el inicio temprano de esta complicación. El riesgo de toxicidad pulmonar se relaciona con la dosis total, con un aumento significativo en el riesgo con dosis totales > 250 mg, así como en personas > 40 años de edad, en las que tienen CrCl < 80 ml/min y en aquellas con enfermedad pulmonar subyacente; las dosis únicas ≥ 30 mg/m^2 también conllevan un mayor riesgo de toxicidad pulmonar. La administración de oxígeno en altas concentraciones durante la anestesia o terapia respiratoria puede agravar o desencadenar la toxicidad pulmonar en pacientes tratados antes con bleomicina. No hay un tratamiento específico conocido para la lesión pulmonar por bleomicina, salvo por la terapéutica sintomática y la atención pulmonar corriente. Los esteroides producen beneficios variables; la mayor efectividad se logra en las etapas iniciales de la lesión.

Otras reacciones a la bleomicina incluyen hipertermia, cefalea, náusea, vómito y una reacción fulminante peculiar aguda observada en pacientes con linfomas. Esta reacción se caracteriza por hipertermia profunda, hipotensión y colapso cardiorrespiratorio sostenido; no parece que sea una reacción anafiláctica típica y es posible que se relacione con la liberación de un pirógeno endógeno. Esta reacción ocurre en ~ 1% de los pacientes con linfomas o cáncer testicular.

MITOMICINA

La mitomicina tiene poca utilidad clínica; se ha sustituido por fármacos menos tóxicos y más efectivos, excepto en el cáncer anal, para el que es curativo.

Mecanismos de acción y resistencia. Después de la alteración enzimática o química espontánea intracelular, la mitomicina se convierte en un fármaco alquilante con dos o tres funciones. Este fármaco inhibe la síntesis de DNA y forma enlaces cruzados en el DNA, en la posición N6 de adenina y en las posiciones O^6 y N^7 de guanina. Los intentos por reparar el DNA causan roturas en la cadena. La mitomicina es un potente sensibilizador a la radiación, teratógeno y carcinógeno en roedores. La resistencia se adjudica a la activación deficiente, desactivación intracelular de la forma Q reducida y a la expulsión del fármaco mediada por la glucoproteína P.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La mitomicina se administra por vía intravenosa. Su semivida es de 25 a 90 min. El fármaco se distribuye por todo el cuerpo, pero no se detecta en el SNC. La desactivación ocurre por metabolismo hepático o conjugación química con sulfhidrilos. Menos del 10% de fármaco activo se excreta en la orina o la bilis.

Usos terapéuticos. La mitomicina (mitomicina-C) se administra en dosis de 6 a 20 mg/m^2, como bolo único cada seis a ocho semanas. La dosis se modifica con base en la recuperación hemática. También puede usarse en instilación directa en la vejiga como tratamiento de carcinomas superficiales. La mitomicina se usa combinada con 5-FU y cisplatino para cáncer anal. Se utiliza en aplicaciones no incluidas en la etiqueta (como una gota ocular compuesta de manera extemporánea) como adjunto a la cirugía para inhibir la curación de la herida y reducir la formación de cicatriz.

Toxicidad clínica. El principal efecto farmacológico secundario es la mielosupresión, caracterizada por leucopenia y trombocitopenia notable; después de dosis elevadas, la supresión máxima puede ser tardía y acumulativa, con recuperación sólo después de seis a ocho semanas de pancitopenia. También causa náusea, vómito, diarrea, estomatitis, exantema, fiebre y malestar general. Los pacientes que reciben dosis totales > 50 mg/m^2 pueden desarrollar hemólisis aguda, alteraciones neurológicas, neumonía intersticial y daño glomerular causante de insuficiencia renal. La incidencia de insuficiencia renal aumenta a 28% en pacientes que reciben dosis totales ≥ 70 mg/m^2. No hay tratamiento efectivo para el trastorno. Debe detectarse pronto y la mitomicina debe suspenderse de inmediato. La mitomicina causa fibrosis pulmonar intersticial; las dosis totales >30 mg/m^2 pocas veces causan insuficiencia cardiaca congestiva. Este fármaco puede potenciar la cardiotoxicidad de la doxorrubicina.

MITOTANO

El mitotano (*o,p'*-DDD), un compuesto con similitud química a los insecticidas DDT y DDD, se usa en el tratamiento de neoplasias derivadas de la corteza suprarrenal.

No se ha aclarado el mecanismo de acción del mitotano, pero se sabe que existe destrucción relativamente selectiva de las células corticosuprarrenales, normales o neoplásicas. La administración de este fármaco causa un descenso rápido en la concentración de corticoesteroides suprarrenales y sus metabolitos en sangre y orina, una respuesta útil como guía para la dosis y para vigilar la evolución del hipercorticalismo (síndrome de Cushing) derivado de un tumor suprarrenal o hiperplasia suprarrenal. No daña otros órganos.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la administración oral se absorbe cerca de 40% de la dosis de mitotano. Su concentración plasmática todavía es mensurable durante seis a nueve semanas después de suspender el tratamiento. Aunque el fármaco se encuentra en todos los tejidos, la grasa es el principal sitio de almacenamiento. Un metabolito hidrosoluble del mitotano que se encuentra en la orina representa 25% de la dosis oral o parenteral. Cerca de 60% de una dosis oral se excreta sin cambios en las heces.

Usos terapéuticos. El mitotano se administra en dosis orales diarias iniciales de 2 a 6 g, casi siempre dividida en tres o cuatro porciones, y se incrementa a 9 a 10 g al día, si es tolerable. La dosis máxima tolerada varía de 2 a 16 g/día. El tratamiento debe continuarse al menos por tres meses; si se observan efectos provechosos, el tratamiento se mantiene por tiempo indefinido. No debe administrarse espironolactona al mismo tiempo, ya que interfiere con la supresión suprarrenal causada por el mitotano. El tratamiento con mitotano está indicado como paliativo en un carcinoma corticosuprarrenal inoperable, produce un beneficio sintomático en 30 a 50% de esos pacientes.

Toxicidad clínica. Aunque la administración de mitotano causa anorexia y náusea en la mayoría de las personas, somnolencia y letargo en ~ 34% y dermatitis en 15 a 20%, estos efectos no contraindican el uso del fármaco en dosis más bajas. Como este fármaco daña la corteza suprarrenal, es necesario administrar dosis de corticoesteroides suprarrenales de reemplazo.

TRABECTEDINA

La trabectedina es el único fármaco usado en la práctica clínica que proviene de un animal marino, el tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*.

La trabectedina se une con la hendidura menor del DNA, lo que permite la alquilación de la posición N2 de la guanina y la flexión de la hélice hacia la hendidura mayor. El voluminoso aducto de DNA se reconoce mediante el complejo de reparación de escisión de nucleótido acoplado con la transcripción, y estas proteínas inician los intentos por reparar la cadena dañada, lo que cambia el aducto a una rotura en ambas cadenas. La trabectedina tiene efectos citotóxicos particulares en las células que carecen de componentes del complejo de anemia de Fanconi y las que carecen de la capacidad para reparar roturas en las dos cadenas del DNA mediante recombinación homóloga. A diferencia del cisplatino y otros fármacos formadores de aductos, su actividad requiere la presencia de componentes intactos de NER, incluido XPG, que puede ser importante para el inicio de roturas sencillas y los intentos para retirar el aducto.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La trabectedina se administra en infusión de 1.3 mg/m^2 durante 24 h cada tres semanas. Se suministra con dexametasona, 4 mg c/12 h, a partir de las 24 h previas a la infusión para disminuir la toxicidad hepática. El fármaco se depura con lentitud mediante CYP3A4, con semivida plasmática ~ 24 a 40 horas.

Usos terapéuticos. La trabectedina se diseñó como fármaco sin interés comercial en Estados Unidos para tratamiento de cáncer ovárico, sarcoma y cáncer pancreático. Está aprobado fuera de ese país como tratamiento de segunda línea

para sarcomas de tejido blando y cáncer ovárico en combinación con una formulación de doxorrubicina. Alcanza una tasa muy alta (> 50%) de control de la enfermedad en liposarcomas mixoides.

Toxicidad clínica. Sin el tratamiento previo con dexametasona, la trabectedina causa incrementos sustanciales de las enzimas hepáticas y fatiga en al menos un tercio de los pacientes. Con el esteroide, los aumentos de la transaminasa son menos marcados y se revierten en poco tiempo. Otros efectos farmacológicos secundarios incluyen mielosupresión leve y, raras veces, rabdomiólisis.

ENZIMAS

L-ASPARAGINASA

Las células linfoides malignas dependen de fuentes exógenas de L-asparagina. Por tanto, la L-asparaginasa (L-ASP) se ha convertido en el fármaco corriente para tratar la ALL.

Mecanismo de acción. La mayoría de los tejidos normales sintetizan L-asparagina en cantidades suficientes para la síntesis de proteínas, pero las células de las leucemias linfocíticas carecen de cantidades suficientes de asparagina sintasa y obtienen el aminoácido necesario del plasma. La L-ASP priva a estas células malignas de asparagina y las lleva a la muerte celular, ya que cataliza la hidrólisis de la asparagina circulante a ácido aspártico y amoniaco. La L-ASP se usa combinada con otros fármacos, como MTX, doxorrubicina, vincristina y prednisona, para el tratamiento de ALL y linfomas de gran malignidad. La resistencia se produce por inducción de la asparagina sintasa en las células tumorales.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción y usos terapéuticos. La L-ASP se administra por vía intramuscular o intravenosa. Después de la administración intravenosa, la L-ASP obtenida de *E. coli* tiene un ritmo de depuración plasmática de 0.035 ml/min/kg, un volumen de distribución que se aproxima al volumen plasmático en los humanos y semivida de un día. La enzima se administra en dosis de 6 000 a 10 000 unidades internacionales (IU) cada tres días durante tres o cuatro semanas. La pegaspargasa (PEG-L-asparaginasa) es una preparación en la que la enzima se conjugó con unidades de 5 000 Da de monometoxi polietilenglicol, y su depuración plasmática es mucho más lenta (semivida de seis a siete días); se administra en dosis de 2 500 IU/m^2 por vía intramuscular no más a menudo que cada 14 días, lo que produce el agotamiento rápido y completo de la asparagina plasmática y de las células tumorales durante 21 días en la mayoría de los pacientes. La capacidad inmunógena de pegaspargasa es mucho menor (< 20% de los pacientes desarrolla anticuerpos) y se aprobó como tratamiento de primera línea para la ALL.

Los regímenes con administración intermitente y los más prolongados aumentan el riesgo de inducir hipersensibilidad. En personas hipersensibles, los anticuerpos neutralizadores desactivan la L-ASP. No todos los sujetos con anticuerpos neutralizadores experimentan hipersensibilidad clínica, aunque la enzima se desactiva y el tratamiento es inefectivo. En la ALL sin tratamiento previo, la pegaspargasa produce una eliminación más rápida de linfoblastos de la médula ósea que la preparación derivada de *E. coli* y evita la rápida depuración mediada por anticuerpos que se observa con la enzima de *E. coli* en los pacientes con recidiva. Las preparaciones de asparaginasa sólo reducen de manera parcial la asparagina en el LCR.

Toxicidad clínica. La toxicidad por L-ASP se debe a su capacidad antigénica como proteína ajena y a la inhibición de la síntesis proteínica. Causa reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria y anafilaxia plena, en 5 a 20% de los pacientes y puede ser letal. En estas personas, la pegaspargasa es una alternativa inocua y efectiva. La desactivación enzimática "silenciosa" de los anticuerpos ocurre en un porcentaje más alto de pacientes que la hipersensibilidad manifiesta, y puede vincularse con un resultado clínico negativo, sobre todo en enfermos con ALL de alto riesgo.

Otros efectos farmacológicos secundarios se deben a la inhibición de la síntesis proteínica en los tejidos normales (p. ej., hiperglucemia por deficiencia de insulina, alteraciones en la coagulación por insuficiencia de factores de coagulación, hipertrigliceridemia por efectos en la síntesis de lipoproteínas, hipoalbuminemia). También se ha observado pancreatitis. Los trastornos de la coagulación pueden adquirir la forma de trombosis espontánea o, con menor frecuencia, de episodios hemorrágicos. Debe considerarse la valoración mediante imágenes por resonancia magnética del cerebro en personas tratadas con L-ASP que experimentan convulsiones, cefalea o alteración del estado mental. La hemorragia intracraneal en la primera semana del tratamiento con L-ASP es una complicación infrecuente, pero devastadora. La L-ASP también suprime la función inmunitaria. La L-ASP termina la actividad antitumoral del metotrexato cuando se administra poco después de éste. Al reducir la concentración de albúmina sanguínea, la L-ASP puede reducir la unión con proteínas y acelerar la depuración plasmática de otros fármacos.

HIDROXIUREA

La hidroxiurea (HU) tiene efectos biológicos únicos y diversos como fármaco antileucémico, sensibilizador a la radiación e inductor de la hemoglobina fetal en pacientes con drepanocitosis. Se administra por vía oral y su toxicidad es modesta y se limita a la mielosupresión.

Mecanismos de acción y resistencia. La HU inhibe la enzima ribonucleósido difosfato reductasa, que cataliza la conversión reductora de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, un paso limitante del ritmo en la biosíntesis del DNA. La HU se une con las moléculas de hierro que son esenciales para la activación de un radical tirosilo en la subunidad catalítica de RNR. El fármaco es específico para la fase S del ciclo celular, durante el cual las concentraciones de RNR son máximas. Hace que las células se detengan en o cerca de la interfase G_1-S mediante mecanismos dependientes e independientes de p53. Como las células son muy sensibles a la radiación en el límite entre las etapas G_1 y S, la HU potencia los efectos antiproliferativos de los compuestos que dañan el DNA, como el cisplatino, alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, y facilita la incorporación de antimetabolitos como Ara-C, gemcitabina y fludarabina en el DNA. También favorece la degradación del punto de verificación del ciclo celular p21, lo que intensifica los efectos de los inhibidores de la HDAC (histona desacetilasa) *in vitro*.

La HU es el fármaco principal para mejorar el control de la drepanocitosis (hemoglobina S, HbS) en adultos y para inducir la formación de hemoglobina fetal (HbF) en pacientes con talasemia HbC y en sujetos con HbC/S. Reduce los fenómenos oclusivos vasculares, llanto doloroso, hospitalizaciones y la necesidad de transfusiones sanguíneas en personas con drepanocitosis. Se desconoce el mecanismo por el que induce la síntesis de HbF. También estimula la síntesis de óxido nítrico (NO), lo que causa nitrosilación de las GTP-asas de bajo peso molecular, un proceso que estimula la síntesis de gammaglobulina en los precursores eritroides. Otra propiedad de la HU que puede tener relevancia terapéutica es su capacidad para reducir la expresión de L-selectina y así disminuir la adhesión de eritrocitos y neutrófilos al endotelio vascular. Además, al suprimir la producción de neutrófilos, reduce su contribución a la oclusión vascular. Las células tumorales se vuelven resistentes a la HU mediante el aumento en la síntesis de la subunidad catalítica de RNR, lo que restaura la actividad enzimática.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La biodisponibilidad oral de la HU es de 80 a 100%; se obtienen concentraciones plasmáticas comparables después de la administración oral e intravenosa. Este fármaco desaparece del plasma con semivida de 3.5 a 4.5 h. Cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se encuentran cantidades significativas en la leche materna. Entre 40 y 80% del fármaco se recupera en la orina en las 12 h siguientes a su administración. Se recomienda modificar las dosis iniciales para los pacientes con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. En el tratamiento del cáncer hay dos esquemas posológicos de HU, sola o combinada con otros fármacos, que se usan con mayor frecuencia para diversos tumores sólidos: 1) tratamiento intermitente con 80 mg/kg por vía oral en dosis única cada tres días, o 2) tratamiento continuo con 20 a 30 mg/kg administrados como dosis única diaria. En pacientes con trombocitosis esencial o drepanocitosis, la HU se administra en dosis diarias de 15 mg/kg, con ajuste en aumento o decremento según los resultados de la biometría hemática. La cuenta de neutrófilos responde en una a dos semanas después de suspender el fármaco. En el tratamiento de personas con drepanocitosis y enfermedades relacionadas, debe mantenerse una cifra de neutrófilos de al menos 2 500 células/ml. Por lo general, el tratamiento se continúa durante seis semanas para determinar su efectividad; si se obtienen resultados satisfactorios, el tratamiento puede continuarse por tiempo indefinido, aunque se recomienda la cuantificación de leucocitos a intervalos semanales.

El uso principal de la HU ha sido como mielosupresor en varios síndromes mieloproliferativos, sobre todo CML, policitemia verdadera, metaplasia mieloide y trombocitosis esencial, para controlar las cifras de plaquetas o leucocitos. Muchos de los síndromes mieloproliferativos se relacionan con mutaciones activadoras de JAK2, un gen que la HU regula en descenso. En la trombocitosis esencial, es el fármaco de elección en pacientes con > 1.5 millones de plaquetas/mm^3 o con antecedente de trombosis arterial o venosa. En la CML, la hidroxiurea se ha sustituido por imatinib. HU es un potente sensibilizador a la radiación por la inhibición que ejerce en RNR; se incorporó en varios regímenes terapéuticos con radioterapia concurrente (carcinoma cervicouterino, tumores cerebrales primarios, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pulmonar no microcítico).

Toxicidad clínica. Los principales efectos tóxicos son leucopenia, anemia y, a veces, trombocitopenia; la recuperación de la médula ósea es rápida, si el fármaco se suspende por unos cuantos días. Otras reacciones adversas incluyen neumonitis intersticial descamativa, trastornos del tubo digestivo y reacciones dermatológicas leves; en casos más raros, estomatitis, alopecia y manifestaciones neurológicas. Puede ocasionar aumento en la pigmentación de piel y uñas, además de úlceras dolorosas en las piernas, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal. La HU no aumenta el riesgo de leucemia secundaria en enfermos con trastornos mieloproliferativos o drepanocitosis. Es un teratógeno potente en animales y no debe usarse en mujeres en edad reproductiva.

FÁRMACOS DIFERENCIADORES

Una de las características distintivas de la transformación maligna es el bloqueo en la diferenciación. Varias sustancias químicas (vitamina D y sus análogos, retinoides, benzamidas y otros inhibidores de la histona desacetilasa, varios citotóxicos y fármacos biológicos, e inhibidores de la metilación del DNA) inducen la diferenciación en las líneas celulares tumorales.

RETINOIDES

La biología y la farmacología de los retinoides se describen en el capítulo 65. El más importante de éstos para el tratamiento del cáncer es la tretinoína (ácido holo-trans retinoico [ATRA, *all*-trans *retinoic acid*]), que induce una tasa elevada de remisión completa en la leucemia promielocítica aguda (APL, *acute promyelocytic leukemia*) como fármaco único y, en combinación con antraciclinas, cura la mayoría de los casos de esta enfermedad.

TRETINOÍNA (ATRA)

Mecanismo de acción. En condiciones fisiológicas, el receptor alfa para ácido retinoico α (RAR-α) se dimeriza con el receptor X para retinoide a fin de formar un complejo que se une con fuerza a ATRA. La unión de ATRA desplaza un represor del complejo e induce la diferenciación de las células de múltiples linajes. En las células APL, las concentraciones fisiológicas de retinoide son insuficientes para desplazar al represor, pero las concentraciones farmacológicas son efectivas para activar el programa de diferenciación y para inducir la degradación del gen de fusión PML-RAR-α. El gen de PML codifica un factor de trascripción (factor de leucemia promielocítica) importante para inhibir la proliferación e inducir la diferenciación mieloide. El gen oncógeno PML-RAR-α codifica una proteína que se une con los retinoides con mucho menor afinidad, que carece de la función reguladora PML y que no aumenta los factores de trascripción (C/EBP y PU.1) que inducen la diferenciación mieloide. ATRA también se une y activa el RAR-γ, lo que favorece la renovación de células madre; esta acción ayuda a la renovación normal de la médula ósea. La resistencia a ATRA surge por mutación adicional del gen de fusión, lo que impide la unión de ATRA, por inducción de CYP26A1, o por pérdida de la expresión del gen de fusión PML-RAR-α.

Farmacología clínica. El régimen posológico del ATRA oral es 45 mg/m^2 al día hasta 30 días después de lograr la remisión (duración máxima del tratamiento, 90 días). El ATRA como fármaco único revierte la diátesis hemorrágica relacionada con la APL e induce una tasa elevada de remisión temporal. El ATRA combinado con una antraciclina induce la remisión con supervivencia sin enfermedad de largo plazo ≥ 80%.

El ATRA se depura por metabolismo mediado por CYP3A4, con semivida < 1 h. El tratamiento con inductores de CYP3A4 acelera la desaparición del ATRA y aumenta la resistencia al mismo. Los inhibidores de CYP, como los antimicóticos imidazoles, bloquean la degradación de ATRA; pueden causar hipercalcemia e insuficiencia renal que responde a la diuresis, bisfosfonatos y la suspensión del ATRA. Los corticoesteroides y la quimioterapia reducen mucho la incidencia del "síndrome por ácido retinoico", que se caracteriza por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleural y pericárdico. Cuando se usa como fármaco único para inducir la remisión, sobre todo en pacientes con > 5 000 células leucémicas/mm^3 en sangre periférica, el ATRA induce la liberación de citocinas y neutrófilos de apariencia madura de origen leucémico. Estas células expresan concentraciones altas de integrinas y otras moléculas de adhesión en su superficie y ocluyen vasos pequeños en la circulación pulmonar, lo que causa morbilidad significativa en 15 a 20% de los pacientes. El síndrome de insuficiencia respiratoria, los derrames pleural y pericárdico, y los cambios en el estado mental pueden tener un resultado letal. Los retinoides también causan sequedad de la piel, queilitis, alteraciones reversibles de las enzimas hepáticas, sensibilidad ósea, seudotumor cerebral, hipercalcemia e hiperlipidemia.

TRIÓXIDO DE ARSÉNICO (ATO)

El trióxido de arsénico (ATO, *arsenic trioxide*) es un tratamiento muy efectivo para la APL recidivante, induce respuestas completas en > 85% de los casos. La química y toxicidad del arsénico se consideran en el capítulo 67.

Mecanismo de acción. Todavía se desconoce la base para la actividad antitumoral del ATO. Las células de APL tienen concentraciones altas de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) y son muy sensibles a la inducción adicional de ROS. El ATO inhibe la tiorredoxina reductasa, por lo que genera ROS; también desactiva el glutatión y otros sulfhidrilos que eliminan las ROS y por tanto agrava el daño que éste causa. Las células expuestas a ATO también tienen incremento de p53, Jun cinasa y las caspasas relacionadas con la vía intrínseca de la apoptosis; además regula en descenso las proteínas antiapoptósicas, como bcl-2. Los efectos citotóxicos del ATO se contrarrestan con señales de supervivencia celular provenientes de la activación de componentes de la vía de supervivencia celular de la PI3 cinasa, incluida la Akt cinasa, S6 cinasa y el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). El ATO también induce la diferenciación de líneas celulares leucémicas y en leucemias experimentales y humanas.

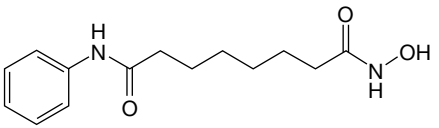
Farmacología clínica. El ATO se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero en el tratamiento del cáncer se administra como infusión intravenosa durante 2 h en dosis de 0.15 mg/kg al día hasta por 60 días, hasta documentar la remisión. El fármaco entra a las células mediante uno de varios transportadores de glucosa. El principal mecanismo de eliminación es por metilación enzimática. Se forman múltiples metabolitos metilados y se excretan en la orina. Menos de 20% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina. No está indicado el descenso en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Toxicidad. Las dosis farmacológicas de ATO son bien toleradas. Es posible que haya efectos farmacológicos secundarios reversibles, como hiperglucemia, incremento de enzimas hepáticas, fatiga, disestesias y sensación de desmayo. Menos de 10% de los pacientes experimentan un síndrome de maduración leucocítica similar al observado con ATRA y que incluye manifestaciones pulmonares, derrames y cambios en el estado mental. El oxígeno, corticoesteroides y la suspensión temporal del ATO permiten la reversión total de este síndrome. La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ocurre en 40% de los pacientes, pero el desarrollo de taquicardia helicoidal es raro. Debe evitarse el tratamiento simultáneo con otros fármacos que prolongan el intervalo QT. La vigilancia de los electrólitos séricos y la reposición del K^+ sérico en personas con hipopotasemia son medidas precautorias cuando se administra ATO. En pacientes con prolongación significativa de QT (> 470 ms) es preciso suspender el tratamiento, administrar K^+ complementario y reanudar el tratamiento sólo si el intervalo QT se normaliza.

INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA

VORINOSTAT

El vorinostat, también conocido como ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA, *suberoylanilide hydroxamic acid*), es único como modificador epigenético que influye de manera directa en la función de la histona.



VORINOSTAT

Mecanismo de acción. La acetilación de los residuos de lisina en las histonas aumenta la distancia entre las cadenas de DNA y el centro de proteína, lo que permite el acceso de los complejos del factor de transcripción e intensifica la actividad de transcripción. Se agregan grupos acetilo mediante las histona acetiltransferasas (HAC) y se eliminan mediante las histona desacetilasas (HDAC). Los inhibidores de la HDAC, como vorinostat, aumentan la acetilación de la histona y por tanto, intensifican la transcripción génica. Muchas proteínas no histona también se someten a acetilación de lisina, por lo que se alteran en el tratamiento con inhibidores de HDAC; se desconoce la función de su estado de acetilación en la actividad antitumoral de los inhibidores de HDAC.

El vorinostat es un ácido hidroxámico modelado a la manera de compuestos polares híbridos que inducen la diferenciación de células malignas *in vitro*, como otras clases de compuestos con actividad inhibidora de HDAC. Estos compuestos se unen con un ion Zn^{++} crítico en el sitio activo de las enzimas HDAC. Una diferencia importante entre el vorinostat y otros inhibidores de HDAC es que el primero y los hidroximatos son inhibidores de todas las HDAC, mientras que otros compuestos son selectivos por algunos subgrupos de isoenzimas HDAC. Los inhibidores de HDAC ocasionan detención del ciclo celular, diferenciación y apoptosis de las células cancerosas; las células no malignas tienen una resistencia relativa a estos efectos. Estos fármacos aumentan la transcripción de reguladores del ciclo celular, influyen en la cantidad de factores de transcripción nucleares e inducen genes proapoptósicos. La inhibición de la HDAC bloquea de manera directa la función del chaperón HSP90 y estabiliza el supresor tumoral p53.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El vorinostat se administra por vía oral una vez al día en dosis de 400 mg. Se desactiva por la glucuronidación del grupo hidroxilamina, seguido de hidrólisis del enlace carboxamida terminal y oxidación adicional de la cadena colateral alifática. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica. La semivida terminal plasmática es ~ 2 h. Las histonas permanecen acetiladas en exceso hasta por 10 h después de la dosis oral de vorinostat, lo que sugiere que sus efectos persisten después de su presencia mensurable en el plasma.

Usos terapéuticos. En pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*) resistente al tratamiento, el vorinostat produce una tasa de respuesta general de 30%, con una mediana del tiempo hasta la progresión de cinco meses. Éste y otros inhibidores de HDAC, incluidos la romidepsina (depsipeptida; FK228) y MGCD 0103, tienen actividad en la CTCL, otros linfomas de células B y T, y en la leucemia mieloide.

Toxicidad. Los efectos farmacológicos secundarios más frecuentes incluyen fatiga, náusea, diarrea y trombocitopenia. La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son reacciones adversas infrecuentes, pero graves. Se recomienda cautela en pacientes con alteraciones cardiacas subyacentes, y es necesaria la vigilancia cuidadosa del intervalo QTc y los electrólitos (K^+, Mg^{++}).

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 62 Tratamientos dirigidos: inhibidores de la tirosina cinasa, anticuerpos monoclonales y citocinas

Muchos fármacos nuevos se encuentran disponibles para bloquear mutaciones fundamentales que causan cánceres específicos: receptores aberrantes de factores de crecimiento, alteración de las vías de señalización intracelular, reparación defectuosa de DNA y apoptosis y angiogénesis tumoral. La herramienta primaria para inhibir todos estos objetivos farmacológicos son los *anticuerpos monoclonales* que atacan a los receptores y antígenos de superficie celular, además de *moléculas sintéticas pequeñas*, que penetran a las células y participan en reacciones enzimáticas críticas. Estas dos clases de fármacos tienen propiedades farmacológicas muy diferentes.

Los anticuerpos monoclonales destruyen las células tumorales al antagonizar la función de receptores de superficie celular y al reclutar células inmunitarias y complemento para la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Dichos anticuerpos pueden ser equipados para aportar toxinas o radionúclidos a las células de interés, con lo que se incrementan sus efectos citotóxicos. En general son específicos para un solo receptor, tienen una semivida plasmática larga y requieren sólo de administración intermitente. Las moléculas pequeñas pueden atacar los mismos objetivos y vías, al igual que los anticuerpos monoclonales, pero pueden también ejercer sus efectos al penetrar a las células e inhibir funciones enzimáticas (por lo general reacciones de tirosina cinasa). Las moléculas pequeñas a menudo inhiben múltiples sitios enzimáticos, tienen un amplio espectro de cinasas en las que actúan y tienden a ser sustratos de los CYP hepáticos con semivida de 12 a 24 h y por tanto, requieren de administración oral diaria.

Estas dos clases de fármacos, cuando se dirigen contra la misma vía, pueden tener espectros muy diferentes de actividad antitumoral. Así, los anticuerpos monoclonales contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) son eficaces en el tratamiento de los cánceres de colon y de cabeza y cuello, mientras que las moléculas pequeñas como *erlotinib* y *gefitinib* atacan la función de tirosina cinasa intracelular del mismo receptor y tienen un aspecto diferente de actividad antitumoral (cáncer pulmonar no microcítico). El objetivo farmacológico específico es de importancia central en la quimioterapia del cáncer y forman la base organizacional para la revisión que se presenta continuación.

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA TIROSINA CINASA

Existen tres tipos básicos de proteína cinasa (capítulo 3):

- Las cinasas que de manera específica causan fosforilación de los residuos de tirosina.
- Las cinasas que causan fosforilación de residuos de serina y treonina.
- La cinasas con actividad en los tres residuos.

Las tirosina cinasas pueden subdividirse en aquellas con un dominio extracelular de unión del ligando (*receptores de tirosina cinasas*, *receptores asociados con factor de crecimiento*, figura 62-1) y enzimas intracelulares (*tirosina cinasas no relacionados con receptores*, p. ej., src, abl, jak, fak, srm). En varios cánceres de seres humanos, las mutaciones que de forma constitutiva activan la proteína tirosina cinasa participan en la transformación maligna.

INHIBIDORES DE LA CINASA BCR-ABL: IMATINIB, DASATINIB Y NILOTINIB

El mesilato de imatinib (STI 571) se dirige contra la tirosina cinasa BCR-ABL, que participa en la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*). Un solo evento molecular, en este caso la translocación 9:22, ocasiona la expresión del protooncogén Abelson una cinasa de ABL fusionada con BCR (*breakpoint cluster region*) lo que da origen a una proteína cinasa activadora de forma constitutiva, BCR-ABL y más tarde a la aparición del fenotipo maligno.

El imatinib y los compuestos relacionados, dasatinib y nilotinib, inducen revisiones clínicas y moleculares en más de 90% de los pacientes con CML en fase crónica de la enfermedad. Con el imatinib se pueden tratar otros tumores que se acompañan de mutaciones relacionadas con tirosina cinasa, incluidos tumores del estroma gastrointestinal (estimulados por la mutación c-KIT) y síndrome de hipereosinofilia, leucemia mielomonocítica crónica y dermatofibrosarcoma protuberante (todos estimulados por mutaciones que activan el receptor de PDGF [PDGFR, *PDGF receptor*]).

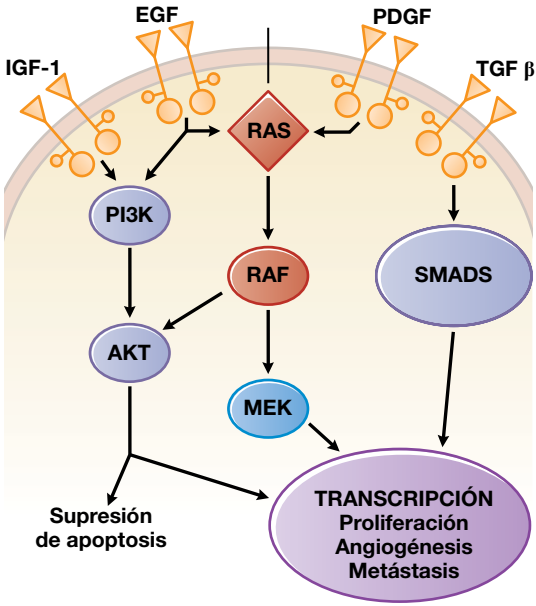


Figura 62-1 *Señalización del factor de crecimiento.* Unión del ligando agonista con los receptores de factores de crecimiento (proteína de membrana de un dominio) que causa dimerización del receptor y activación de los dominios de proteínas cinasas citosólicas, lo que ocasiona activación de múltiples vías de señalización. En la imagen se muestra en las vías RAS/MAPK/ERK, PI3K y SMAD, cada una de las cuales es activada por receptores o por activación cruzada con las vías adyacentes. Sus señales regulan la proliferación, metabolismo, supervivencia y síntesis de otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

CARACTERÍSTICAS Y MECANISMO DE ACCIÓN. El imatinib se identificó a través de una revisión amplia y meticulosa de la cinasa de BCR-ABL. El dasatinib (BMS-354825), un inhibidor de BCR-ABL de segunda generación inhibe la cinasa de Src y, a diferencia del imatinib, se une a las configuraciones abierta y cerrada de BCR-ABL cinasa. El nilotinib (AMN107) se diseñó para incrementar su potencia y especificidad en comparación con imatinib. Su estructura supera mutaciones que pueden causar resistencia al imatinib. El imatinib y nilotinib se unen a segmentos del dominio de cinasa que fijan la enzima en un estado cerrado o no funcional, en las cuales la proteína es incapaz de unirse a su sustrato y donador de fosfato, ATP. Los tres inhibidores de la cinasa de BCR-ABL difieren en su potencia de inhibición, la especificidad de la unión y su susceptibilidad a las mutaciones de resistencia en la enzima en que ejercen sus efectos. El dasatinib [(IC_{50}) = < 1 nM] y nilotinib [(IC_{50}) = < 20 nM] inhibe la cinasa de BCR-AML con mayor potencia en comparación con imatinib [(IC_{50}) = 100 nM].

MECANISMO DE RESISTENCIA. La resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa se iriga de mutaciones puntuales entre segmentos separados del dominio de cinasa (figura 62-1 en la duedécima edición de la obra original. Los puntos de contacto entre el imatinib y la enzima se vuelven el sitio de mutación en las células leucémicas resistentes al fármaco; estas mutaciones evitan la unión estrecha del fármaco y bloquean la enzima en su configuración abierta, en la cual tiene acceso a sustrato y posee actividad enzimática. El nilotinib conserva actividad inhibidora en presencia de la mayor parte de mutaciones puntuales que confieren resistencia al imatinib. Otras mutaciones afectan la región de unión de fosfato y el "asa de activación" del dominio con grados variables de resistencia asociada. Algunas mutaciones, como las de los aminoácidos 351 y 355, confieren bajos niveles de resistencia al imatinib, lo que tal vez explique la respuesta clínica de algunos pacientes resistentes al incremento de la dosis de imatinib.

Los estudios moleculares han detectado mutaciones de cinasa que median resistencia *antes* del inicio del tratamiento, en particular en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) con cromosoma Philadelphia o CML en crisis blástica. Estos datos sustentan la hipótesis de que las células resistentes a los fármacos se originan de mutaciones espontáneas y que se expanden bajo la presión selectiva de la exposición al fármaco. Los mecanismos diferentes a la mutación de cinasa de BCR-ABL desempeñan funciones menores en la resistencia al imatinib. En las muestras de tumores de pacientes resistentes al tratamiento se ha identificado la amplificación de un gen de cinasa de tipo silvestre, que ocasiona la expresión excesiva de la enzima. El gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug resistant*) confiere resistencia experimental, pero no se implicado en la resistencia clínica. Las clonas negativas para cromosoma Philadelphia carecen de translocación BCR-ABL y muestran el cariotipo

de células mielodisplásicas que pueden surgir en pacientes que reciben imatinib por CML y pueden progresar a mielodisplasia (MDS) y a leucemia mielocítica aguda (AML, *acute myelocytic leukemia*). El origen es poco claro.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Imatinib. Este fármaco se absorbe bien después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 h. La semivida de eliminación y de su principal metabolito activo, el derivado *N*-desmetilo, es de 18 a 40 h, respectivamente. Los alimentos no modifican su perfil farmacocinético. Las dosis > 300 mg por día logran concentraciones de 1 μmol, lo que corresponde a las concentraciones *in vitro* necesarias para destruir las células que expresan BCR-ABL. En el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, GI *stromal cell tumors*) puede mejorarse la respuesta con la administración de dosis más elevadas (600 mg/día). CYP3A4 es la principal vía para metabolizar el imatinib; así, los fármacos que inducen o interactúan con CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética del imatinib. La administración simultánea de imatinib y rifampicina, un inductor de CYP3A4, reduce el área bajo la curva de imatinib en plasma en 70%. El imatinib, como sustrato competitivo de CYP3A4, inhibe el metabolismo se simbastatina e incrementa el área bajo la curva plasmática en 3.5 veces.

Dasatinib. El fármaco se absorbe bien por vía oral; su biodisponibilidad se reduce de manera significativa con un pH gástrico neutro (p. ej., después de antiácidos y de antagonistas H_2) pero no se ve afectado por los alimentos. La semivida plasmática de dasatinib es de 3 a 5 h. Muestra un incremento en el área bajo la curva que es proporcional con la dosis y su eliminación es constante en intervalos de dosis de 15 a 240 mg/día. Las dosis de dasatinib de 70 mg cada 12 h, 100 mg una vez al día y 50 mg una vez al día, tienen eficacia similar en pacientes con CML, aunque las dosis diarias de 100 mg mejoran la supervivencia sin progresión de la enfermedad. El dasatinib se metaboliza principalmente a través de CYP3A4, con participaciones menores a través de FMO3 y UGT. Las concentraciones plasmáticas de dasatinib se afectan por inductores inhibidores de CYP3A4 en forma similar al imatinib.

Nilotinib. Casi 30% de la dosis oral de nilotinib (800 mg cada 12 h) se absorbe después de la administración, con concentraciones plasmáticas máximas en 3 h después de la dosificación. A diferencia de otros inhibidores de BCR-ABL, la biodisponibilidad de nilotinib se incrementa de manera significativa en presencia de alimentos. El fármaco tiene una semivida plasmática cercana a 17 h y las concentraciones plasmáticas alcanzan el estado de equilibrio después de ocho días de administración diaria. Se metaboliza a través de CYP3A4, con alteración previsible por inductores, inhibidores y competidores de CYP3A4. El nilotinib es un sustrato e inhibidor de la glucoproteína P.

USOS TERAPÉUTICOS. Estos inhibidores de la proteína tirosina cinasa tienen eficacia en enfermedades en las que hay una participación predominante de ABL, *kit* o PDGFR en la estimulación de la proliferación de los tumores, lo que refleja la presencia en una mutación que da origen a una activación constitutiva de la cinasa. El imatinib muestra beneficios terapéuticos notables en pacientes con CML en fase crónica (BCR-ABL), GIST (mutación *kit* positiva), leucemia mielomonocítica crónica (translocación EVT6-PDGFR), síndrome de hipereosinofilia (FIP1L1-PDGFR) y dermatofibrosarcoma protuberante (producción constitutiva del ligando para PDGFR). Es el fármaco preferido para pacientes con GIST con enfermedad metastásica y como tratamiento auxiliar para GIST positivo para *c-kit*. La dosis recomendada a la fecha de imatinib es de 400 a 600 mg/día. El dasatinib se ha aprobado para pacientes con CML resistente o que son intolerantes al imatinib en las fases crónica (100 mg/día) y avanzada (70 mg cada 12 h) de la enfermedad y para su uso en combinación con quimioterapia citotóxica en pacientes con ALL con cromosoma Philadelphia positivo que son resistentes o intolerantes a tratamientos previos. El nilotinib se ha aprobado para pacientes con CML resistente o intolerante a tratamientos previos con imatinib.

TOXICIDAD. Imatinib, dasatinib y nilotinib causan síntomas GI (diarrea, náusea, vómito) que suelen controlarse con facilidad. Los tres fármacos favorecen la retención de líquidos, edema y la hinchazón periorbitaria. El dasatinib puede ocasionar derrame pleural. El nilotinib puede prolongar el intervalo corte. Con poca frecuencia ocurre mielosupresión pero podrían necesitarse transfusiones de sostén, reducción de la dosis o interrupción del fármaco. Estos medicamentos pueden asociarse con hepatotoxicidad. La mayor parte de las reacciones adversas no hematológicas ceden en forma espontánea y responden al ajuste de la dosis. Después de que se han resuelto las reacciones adversas, el fármaco puede reiniciarse con ajuste de la dosis a la baja hasta lograr dosis eficaces.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia ErbB de receptores transmembrana de tirosina cinasa. El EGFR, también conocido como ErbB1 o HER1, es esencial para el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. La unión del ligando con el dominio extracelular de los miembros de la familia de EGFR causa dimerización del receptor y estimula la actividad de proteína tirosina cinasa del dominio extracelular, lo que ocasiona una autofosforilación de varios residuos de tirosina en el dominio carboxilo terminal. La identificación de las fosfotirosinas por otras proteínas inicia interacciones de proteína con proteína que ocasiona la estimulación de las vías de señalización incluidas las vías MAPK, PI3K/Akt y STAT (figura 62-1). En los cánceres epiteliales, la expresión excesiva y la activación por mutación de EGFR son datos comunes y crean una dependencia en la señalización de EGFR en estos tumores.

Dos clases separadas de fármacos que se dirigen a la vía de EGFR son fármacos importantes en el tratamiento de tumores sólidos. Los inhibidores de tirosina cinasa de EGFR *erlotinib y gefitinib* se unen al dominio de cinasa y antagonizan la función enzimática de EGFR. Los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab se unen específicamente al dominio extracelular de EGFR e inhiben la señalización dependiente de EGFR.

GEFITINIB

Mecanismo de acción. Este fármaco inhibe la tirosina cinasa de EGFR por bloqueo competitivo de la unión de ATP. Tiene una IC_{50} de 20 a 80 nmoles por tirosina cinasa de EGFR pero es significativamente menos potente contra HER2 (ErbB2/neu). Gefitinib tiene actividad antitumoral en tumores de xenoinjerto humanos que muestran alto nivel de expresión de EGFR.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La biodisponibilidad oral es cercana a 60%; se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 7 h. La absorción de gefitinib no se altera de manera significativa por el consumo de alimentos pero se reduce por fármacos que causan elevación en el pH gástrico. El metabolismo de gefitinib ocurre principalmente a través de CYP3A4 con una semivida terminal de 41 h. Los inductores de la actividad de CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de gefitinib y su eficacia; por el contrario, los inhibidores de CYP3A4 incrementan sus concentraciones plasmáticas.

Usos terapéuticos. El gefitinib se aprobó inicialmente como tratamiento de tercera línea para pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. Sin embargo, grandes estudios clínicos no demostraron efecto en la supervivencia, lo que ocasionó que la FDA restringiera su uso a pacientes que previamente habían recibido beneficios clínicos por el uso del fármaco. Dos estudios clínicos grandes no demostraron beneficios de la administración de gefitinib en combinación con quimioterapia: los individuos que no eran fumadores, las personas de origen asiático o las mujeres tenían la mayor probabilidad de responder a la administración del fármaco. Los tumores de estos pacientes con frecuencia tenían mutaciones activadoras características en *EGFR*. La dosis estándar es de 250 mg/día.

Efectos secundarios e interacciones farmacológicas. En casi 50% de los pacientes ocurre diarrea y exantema pustuloso/papular. Otros efectos secundarios incluyen resequedad cutánea, náusea, vómito, prurito, anorexia y fatiga. La mayor parte de los efectos secundarios ocurren en el primer mes del tratamiento y se controlan con fármacos y con reducción de la dosis. Para los incrementos asintomáticos de las transaminasas hepáticas puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Ocurre neumopatía intersticial en < 2% de los pacientes y pueden tener resultados letales. Los inductores e inhibidores de CYP3A4 alteran las concentraciones plasmáticas. Los pacientes que reciben warfarina deben vigilarse en forma estrecha en busca de elevaciones de la razón internacional normalizada (INR) mientras reciben gefitinib.

ERLOTINIB

Mecanismo de acción. Es un inhibidor potente de la tirosina cinasa de EGFR, que inhibe de forma competitiva la unión de ATP al sitio activo de la cinasa. Tiene una IC_{50} de 2 nmol por la cinasa de EGFR. Los tumores que portan las mutaciones *k-ras* y las translocaciones EML4-ALK no responden a los inhibidores de la cinasa de EGFR.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Casi 60% del erlotinib se absorbe después de la administración oral, pero no debe tomarse con los alimentos, lo que incrementa la biodisponibilidad a casi 100%. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de 4 h. Erlotinib tiene una semivida de 36 h y se metaboliza a través de CYP3A4 y en una menor intensidad, a través de los CYP 1A2 y 1A1. La dosis diaria estándar causa un área bajo la curva plasmática 10 veces más elevada que el área bajo la curva de gefitinib.

Usos terapéuticos. El erlotinib se aprobó como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico o localmente avanzado. También se aprobó como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer pancreático metastásico, localmente avanzado o no susceptible de resección, en combinación con gemcitabina. La dosis recomendada de erlotinib en el cáncer pulmonar no microcítico es de una tableta de 150 mg por día. En el cáncer pancreático, la dosis es de una tableta de 100 mg por día, tomada al menos 1 h antes o 2 h después de los alimentos.

Efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Las reacciones secundarias más comunes incluyen diarrea, exantema acneiforme, anorexia y fatiga. Ocurre neumopatía intersticial grave o letal con una frecuencia de 0.7 a 2.5%. Se ha reportado insuficiencia hepática grave o letal por erlotinib, en particular en pacientes con disfunción hepática basal. Otros efectos tóxicos poco comunes pero graves incluyen perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, trombosis arterial, anemia hemolítica microangiopática, reacción cutánea de mano-pie y perforación o ulceración corneales. El tratamiento con erlotinib puede dar origen a casos poco comunes de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

El uso simultáneo de inhibidores de la bomba de protones disminuye la biodisponibilidad erlotinib en 50%. Las concentraciones plasmáticas pueden variar por las interacciones farmacológicas con inductores o inhibidores de CYP3A4. Los pacientes que utilizan warfarina pueden experimentar elevaciones del INR mientras reciben erlotinib. El tabaquismo acelera la depuración metabólica del fármaco y puede disminuir sus efectos antitumorales.

RESISTENCIA A GEFITINIB Y ERLOTINIB

Los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico que inicialmente respondieron a erlotinib o gefitinib tienen tumores que son dependientes de la vía de señalización de EGFR. Los tumores que contienen mutaciones en *EGFR* que inicialmente respondieron a erlotinib y gefitinib, más tarde pueden presentar progresión. Una mutación secundaria en el residuo de EGFR T90M evita la unión del fármaco al dominio de cinasa y confiere resistencia. Otros mecanismos potenciales de resistencia incluyen la activación de los mediadores, la expulsión del fármaco y la alteración del tráfico de receptores. El tratamiento dirigido a EGFR puede retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico que carecen de mutaciones activadoras de EGFR, aunque las tasas de respuesta se acercan a cero en estos pacientes.

CETUXIMAB

Es una inmunoglobulina G1 (IgG_1) recombinante, quimérica de ser humano/ratón, que se une a un dominio extracelular de EGFR. Tales anticuerpos, aunque comparten el mismo objetivo farmacológico con erlotinib y gefitinib y tienen un perfil de efectos secundarios similares, tienen un aspecto diferente de actividad antitumoral.

Mecanismo de acción. El cetuximab se une específicamente al dominio extracelular de EGFR y evita la señalización dependiente del ligando y la dimerización del receptor, con lo que se bloquean las señales de crecimiento celular y supervivencia. También puede mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células tumorales.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Cetuximab muestra una farmacocinética no lineal. Después de la administración intravenosa (IV), se alcanzan concentraciones de equilibrio después de la tercera semana de administración. Las dosis terapéuticas que saturan la totalidad de los receptores corporales de EGFR siguen una cinética de orden cero para su eliminación. La eliminación ocurre a través de la unión de EGFR y la internalización y degradación en el sistema reticuloendotelial.

Usos terapéuticos

Cáncer de cabeza y cuello. El cetuximab se utiliza en combinación con radioterapia para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*). También está indicado como monoterapia para pacientes con HNSCC metastásico o recurrente, que no presentaron respuesta a la quimioterapia con platino. Es un fármaco útil en combinación con la quimioterapia con cisplatino.

Cáncer metastásico de colon. Cetuximab se ha aprobado como único fármaco para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico positivo para EGFR; también se utiliza en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con irinotecán y en combinación con irinotecán para pacientes con enfermedad resistente al oxaliplatino, irinotecán y 5-fluorouracilo (5-FU). En situaciones de tratamiento de primera línea, el cetuximab puede mejorar la supervivencia en combinación con 5-FU/leucovorín y oxaliplatino o irinotecán. Casi 40 a 50% de los tumores colorrectales portan mutaciones en el oncogén *k-ras* y son resistentes a los efectos del cetuximab, el cual incrementa la eficacia de la quimioterapia en pacientes con tumores con mutación k-ras, pero no en tumores k-ras silvestres. La posología estándar de cetuximab es de una dosis IV de 400 mg/m^2, seguida de dosis semanales de 250 mg/m^2 por vía IV por la duración del tratamiento.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios incluyen exantema acneiforme (en la mayor parte de los pacientes), prurito, cambios cutáneos, cefalea y diarrea. Los efectos adversos poco comunes pero graves incluyen paro cardiopulmonar, neumopatía intersticial e hipomagnesemia. Además, los pacientes pueden desarrollar reacciones anafilactoides durante la administración IV, lo que puede estar relacionado con anticuerpos IgE preexistentes que son más prevalentes en pacientes provenientes del sur de Estados Unidos.

PANITUMUMAB

Es un anticuerpo IgG_{2k} recombinante, completamente humanizado, que se une específicamente al dominio extracelular de EGFR. A diferencia de cetuximab, no media una citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

Panitumumab muestra una farmacocinética no lineal. Después de la administración intravenosa cada dos semanas, se alcanzan concentraciones de equilibrio con la tercera dosis y posee una semivida de 7.5 días. Mejora la supervivencia sin progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. La dosis es de 6 mg/kg/día IV administrado una vez cada dos semanas. Los efectos secundarios con panitumumab son similares a los del cetuximab e incluyen exantema y toxicidad dermatológica, reacciones graves con la administración IV, fibrosis pulmonar y anomalías electrolíticas.

INHIBIDORES DE HER2/NEU

Dos anticuerpos (trastuzumab, pertuzumab) y moléculas pequeñas (lapatinib, entre otras) tienen efectos antitumorales notables en pacientes con cáncer mamario positivo para HER2 y se han vuelto tratamientos esenciales en combinación con quimioterapia citotóxica para el cáncer agresivo.

TRASTUZUMAB. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un dominio externo de HER2/neu (ErbB2).

Casi 30% de los cánceres mamarios expresan en exceso este receptor por la amplificación génica en el cromosoma 17. La amplificación del receptor se asocia con menores tasas de respuesta a los tratamientos hormonales y a la mayor parte de fármacos citotóxicos, con la excepción de las antraciclinas. Los pacientes con tumores con amplificación de HER2/neu tienen tasas de recurrencia más elevadas después del tratamiento adyuvante estándar y mayores tasas de supervivencia general. El dominio interno de las glucoproteínas HER2/neu codifica una tirosina cinasa que activa una serie de señales, que incrementan el potencial metastásico que inhiben la apoptosis. El trastuzumab ejerce sus efectos antitumorales a través de los siguientes mecanismos: inhibición de la homodimerización y heterodimerización del receptor, con lo que se evita la activación del receptor de cinasa y la señalización subsiguiente; inicio de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediada por receptor Fcγ; y antagonismo de los efectos angiogénicos de la señalización HER2.

Usos terapéuticos. Trastuzumab se ha aprobado para el tratamiento del cáncer mamario metastásico con expresión excesiva de HER2/neu, en combinación con paclitaxel como tratamiento inicial o como monoterapia después de la recaída de quimioterapia. Trastuzumab posee un efecto sinérgico en combinación con otros fármacos citotóxicos en cánceres que expresan HER2/neu excesivamente.

Toxicidad y farmacocinética. Trastuzumab tiene una farmacocinética dependiente de la dosis con una semivida de 5.8 días con una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg. Se logran concentraciones de equilibrio entre las semanas 16 y 32. Los efectos de la administración de trastuzumab son típicos para los anticuerpos monoclonales e incluyen fiebre, escalofríos, náusea, disnea y lesiones cutáneas. Está indicada la administración previa de difenhidramina y paracetamol. El efecto tóxico más grave de trastuzumab incluye insuficiencia cardiaca; se desconocen las razones para la cardiotoxicidad. Antes de iniciar el tratamiento, debe realizarse un electrocardiograma basal y medición de la fracción de expulsión, a fin de descartar cardiopatía subyacente; asimismo, debe realizarse valoración clínica cuidadosa a los pacientes, en lo sucesivo en busca de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Cuando se utiliza trastuzumab como único fármaco, menos de 5% de ellos experimentará reducción en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; y en 1% de los pacientes habrá signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva. La disfunción del ventrículo izquierdo ocurre hasta en 20% de los pacientes que reciben el anticuerpo en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida. El riesgo de toxicidad cardiaca se reduce en gran medida con combinaciones de taxano y trastuzumab.

LAPATINIB. Éste y otros inhibidores de HER antagonizan ErbB1 y ErbB2 y se unen a un sitio interno del receptor (por lo general una cavidad de unión de ATP) en comparación con el sitio de unión externo de trastuzumab. El lapatinib también inhibe una forma truncada del receptor HER2 que carece del dominio de unión de trastuzumab, diferencias que pueden explicar la actividad de lapatinib en pacientes resistentes a trastuzumab.

Usos terapéuticos. Lapatinib se ha aprobado para el tratamiento de cáncer mamario resistente a trastuzumab, con amplificación de HER2 en combinación con el análogo de fluoropirimidina, capecitabina. Como molécula pequeña, el lapatinib cruza la barrera hematoencefálica con mayor facilidad que los anticuerpos inhibidores y se han producido respuestas anecdóticas en pacientes con metástasis encefálicas en estudios de fase III.

Farmacocinética y toxicidad. El fármaco se administra por vía oral, en dosis de 1 250 mg/día. Se metaboliza a través de CYP3A4 a productos inactivos y es oxidado a productos intermedios que poseen actividad contra ErbB1, pero no contra ErbB2. La semivida plasmática es de 14 h. La administración simultánea de inductores e inhibidores de CYP3A4 puede hacer necesario el ajuste de la dosis. Los efectos tóxicos de lapatinib incluyen diarrea leve, dolor abdominal cólico y exacerbaciones del reflujo gastroesofágico. Cuando se combina lapatinib con capecitabina, la diarrea se vuelve un efecto secundario significativo (33%). El lapatinib causa un exantema acneiforme en casi 30% de los pacientes, que puede controlarse con la administración tópica de gel de peróxido de benzoína; no produce signos claros de toxicidad cardiaca; sin embargo, como ejerce sus efectos a través de ErbB2, lapatinib debe utilizarse con precaución en combinación con otros fármacos cardiotóxicos y debe aplicarse vigilancia cuidadosa en pacientes con cardiopatía.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Las células cancerosas secretan factores angiógenos que inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos y que garantizan el flujo de nutrientes a las células tumorales. Los factores angiógenos secretados por los tumores incluyen el factor de crecimiento del *endotelio vascular* (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), factor transformador de crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Varios tipos de tumores expresan en exceso estos factores angiógenos. La secreción tumoral de factores proangiógenos "activa el apagador angiógeno", un proceso esencial para el crecimiento tumoral y metástasis. En varios modelos experimentales, el bloqueo de estas moléculas proangiógenas detiene el crecimiento tumoral y en los cánceres de seres humanos, los fármacos antiangiógenos tienen efectos inhibidores.

La presencia de fugas capilares en los tumores incrementa la permeabilidad y causa un incremento en la presión intersticial en el tejido tumoral que inhibe el flujo sanguíneo, disminuye la oxigenación y evita la llegada del fármaco al interior del tumor. Los anticuerpos dirigidos al factor angiógeno primario, VEGF, "normaliza" la presión intersticial, mejora el flujo sanguíneo e incrementa la capacidad de los fármacos quimioterapéuticos para alcanzar el tumor. De ahí que un beneficio adicional de las moléculas antiangiógenas pueda ser su capacidad para incrementar el suministro de quimioterápicos a los tumores. Esta hipótesis parece haber sido validada por la sinergia observada cuando se combina la quimioterapia citotóxica con anticuerpos dirigidos contra VEGF.

El VEGF inicia la proliferación de células endoteliales cuando se une a miembros de la familia de receptores de VEGF (VEGFR), un grupo de receptores con gran homología con dominios de tirosina cinasa intracelular que incluyen VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4). La unión de VEGF a su receptor produce la actividad de tirosina cinasa de VEGFR e inicia vías de señalización mitógenas y antiapoptóticas. Los anticuerpos dirigidos contra VEGF, como bevacizumab producen ocultamiento estérico de la interacción de VEGF con su receptor. El aflibercept actúa como trampa para ligandos de VEGF; es una molécula recombinante que utiliza un dominio de unión a VEGFR1 para secuestrar VEGF y que actúa como "cebo soluble del receptor" para VEGF. Tres moléculas pequeñas (*pazopanib, sorafenib* y *sunitinib*) que inhiben la función de cinasa de VEGFR-2 se han aprobado para uso clínico. Aunque bevacizumab y las tres moléculas pequeñas comparten un espectro similar de efectos tóxicos, tienen diferentes espectros de actividad clínica y farmacocinética.

BEVACIZUMAB

Este fármaco es un anticuerpo humanizado dirigido contra VEGF-A, que retrasa la progresión del adenocarcinomas renal y, en combinación con quimioterapia citotóxica, es un tratamiento eficaz para el cáncer pulmonar, colorrectal y mamario.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Se administra por vía intravenosa en goteo durante 30 a 90 min. En el cáncer metastásico de colon, junto con quimioterapia combinada, la dosis de bevacizumab es de 5 mg/kg cada dos semanas. En el cáncer pulmonar no microcítico, metastásico, se administran dosis de 15 mg/kg cada tres semanas junto con la quimioterapia. Los pacientes con cáncer mamario metastásico deben recibir 10 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas en combinación con paclitaxel o docetaxel. El anticuerpo tiene una semivida plasmática de cuatro semanas.

Usos terapéuticos. En el adenocarcinoma renal de células claras, un cáncer notablemente resistente a la quimioterapia tradicional, el bevacizumab como único fármaco incrementa la supervivencia en tres meses. Bevacizumab es aprobado en combinación con interferón α para el tratamiento del adenocarcinoma renal metastásico. Bevacizumab es aprobado como único fármaco después del tratamiento previo para el glioblastoma. En otros cánceres, el bevacizumab al parecer tiene poca actividad como fármaco único, pero en combinación con la quimioterapia estándar, mejora la supervivencia en cánceres epiteliales. El bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel incrementa la supervivencia en cáncer pulmonar no microcítico en dos meses. De la misma forma, en combinación con FOLFOX (5-FU, leucovorín y oxaliplatino) o FOLFIRI (5-FU, leucovorín e irinotecán) mejora la supervivencia en cinco meses en casos de cáncer metastásico de colon. Por último, la combinación de bevacizumab con docetaxel incrementa la supervivencia sin progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer mamario metastásico.

Una versión ligeramente alterada del bevacizumab, ranibizumab, en el cual se ha eliminado la región Fc, trata de manera eficaz la degeneración macular húmeda. El bevacizumab restablece la audición en pacientes con hipoacusia progresiva por tumores relacionados con neurofibromatosis tipo 2.

Toxicidad. El bevacizumab causa una amplia variedad de efectos secundarios relacionados con la clase. Una preocupación prominente es la posibilidad de lesión vascular y hemorragia en pacientes con cáncer pulmonar epidermoide. Está contraindicado para pacientes con antecedente de hemoptisis, metástasis cerebral o diátesis hemorrágica, pero en pacientes bien seleccionados la tasa de hemorragia pulmonar que ponga en riesgo la vida es < 2%. El efecto tóxico vascular más temido de los fármacos antiangiógenos es un evento tromboembólico arterial (apoplejía, infarto miocárdico). La tasa de tales eventos en pacientes que reciben regímenes con bevacizumab es de 3.8% en comparación con la tasa en un grupo testigo de 1.7%. Para reducir el riesgo de estos eventos tromboembólicos, los médicos deben valorar los factores de riesgo del paciente (edad > 65 años de edad, antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales) antes de iniciar la administración del fármaco.

Otros efectos tóxicos que caracterizan a los fármacos antiangiógenos incluyen hipertensión y proteinuria. La mayor parte de los pacientes que reciben el fármaco requieren tratamiento antihipertensivo, en particular aquellos que reciben dosis elevadas y tratamientos más prolongados. El bevacizumab rara vez se asocia con insuficiencia cardiaca congestiva, tal vez secundaria a hipertensión y con leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes con hipertensión mal controlada. En pacientes con cáncer ovárico se ha observado (hasta en 8%) perforación gastrointestinal, una complicación que podría poner en riesgo la vida. En pacientes con cáncer de colon, ocurre con poca frecuencia la perforación del colon durante el tratamiento con bevacizumab, pero se incrementa con frecuencia en pacientes con tumores colónicos primarios intactos, carcinomatosis peritoneal, enfermedad ulcerosa péptica, colitis relacionada con quimioterapia, diverticulitis o antecedente de radioterapia abdominal. La tasa de perforación del colon es < 1%

en pacientes con cáncer colónico pulmonar. Los individuos sometidos a cirugía por cáncer de colon y que reciben bevacizumab tienen una tasa más elevada de complicaciones graves de la cicatrización de la herida (13% en comparación con 3.4%). Por la larga semivida del bevacizumab, la cirugía programada debe retrasarse al menos por cuatro semanas antes de la última dosis del anticuerpo y el tratamiento no debe reiniciarse por al menos cuatro semanas después de realizada la intervención quirúrgica.

SUNITINIB

Este fármaco ocasiona inhibición competitiva de la unión de ATP con el dominio de tirosina cinasa en el receptor 2 de VEGF, un mecanismo que comparte con *sorafenib*. También inhibe otras tirosina cinasas en concentraciones de 5 a 100 nmol.

Farmacocinética. Se administra por vía oral, 50 mg una vez al día. El ciclo típico de sunitinib es de cuatro semanas de tratamiento seguido por la interrupción del fármaco por dos semanas. La posología y esquemas de administración pueden incrementarse o reducirse con base en los efectos tóxicos (hipertensión, fatiga). Las dosis < 25 mg por día suelen ser ineficaces. Se metaboliza a través de CYP3A4 para producir un metabolito activo, SU12662, cuya semivida es de 80 a 110 h; se alcanzan concentraciones de equilibrio del metabolito después de dos semanas de administración repetida del fármaco original. El metabolismo adicional ocasiona la formación de productos inactivos. La farmacocinética de sunitinib no se afecta por el consumo de alimentos.

Usos terapéuticos. El sunitinib posee actividad en el adenocarcinoma renal metastásico, con alta tasa de respuesta (31%) y mayor supervivencia sin progresión de la enfermedad en comparación con cualquier otro fármaco antiangiógeno aprobado. También se ha aprobado para el tratamiento del adenocarcinoma renal avanzado, GIST que ha desarrollado resistencia al imatinib como consecuencia de mutaciones en *c-KIT* y tumores pancreáticos neuroendocrinos. Las mutaciones específicas en c-KIT se correlacionan con el grado de respuesta al sunitinib (p. ej., pacientes con mutación en c-KIT en el exón 9 tienen una tasa de respuesta de 37%, mientras que los pacientes con mutaciones en el exón 11 tienen una tasa de respuesta de sólo 5%).

Toxicidad. Los principales efectos tóxicos del sunitinib son compartidos por todos los inhibidores antiangiógenos: hemorragia, hipertensión, proteinuria y con menos frecuencia, eventos tromboembólicos arteriales y perforación intestinal. Sin embargo, como el sunitinib está dirigido a varios inhibidores de la tirosina cinasa, tiene un perfil más amplio de efectos secundarios en comparación con bevacizumab. La fatiga afecta a 50 a 70% de los pacientes y puede ser incapacitante. Ocurre hipotiroidismo en 40 a 60% de los pacientes. Efectos secundarios comunes incluyen la supresión de la médula ósea y diarrea; en 10% de los pacientes se desarrolla neutropenia grave (neutrófilos < 1 000/ml). Los efectos secundarios menos comunes incluyen insuficiencia cardiaca congestiva (por lo general asociada con hipertensión) y síndrome de mano-pie. Es esencial verificar los recuentos hemáticos y la función tiroidea a intervalos regulares. También se recomienda realizar ecocardiograma en forma periódica.

SORAFENIB

Este fármaco, al igual que el sunitinib, actúa sobre múltiples tirosina cinasas e inhibe su actividad catalítica en concentraciones de 20 a 90 nmol. El sorafenib es el único fármaco aprobado actualmente para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. También se aprobó para el adenocarcinoma renal metastásico, para el que por lo general el tratamiento preferido de primera línea es el sunitinib.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Se administra por vía oral, iniciando con 200 mg una vez al día e incrementos a 400 mg cada 12 h, según se tolere. Sorafenib se administra cada tercer día sin interrupciones de tratamiento. Se metaboliza a productos inactivos por acción de CYP3A4 con una semivida de 20 a 27 h; con la administración repetida, se alcanzan concentraciones de equilibrio en término de una semana.

Efectos secundarios. Los pacientes que reciben sorafenib pueden experimentar los efectos tóxicos vasculares que se observan con otros fármacos antiangiógenos. Los efectos más comunes incluyen fatiga, náusea, diarrea, anorexia y exantema; con menor frecuencia se observa perforación gastrointestinal y supresión de la médula ósea.

INMUNOMODULADORES

Entre los fármacos con actividad antiangiógena, los análogos inmunomoduladores talidomida y lenalidomida tienen los antecedentes más inusuales y múltiples efectos biológicos e inmunitarios. La talidomida fue utilizada originalmente para el tratamiento de la náusea matutina relacionada con el embarazo, pero se retiró del mercado por teratogénesis y dismelia (detención del crecimiento de las extremidades). Se introdujo nuevamente a la práctica clínica para el tratamiento del eritema nudoso leproso (capítulo 56). La investigación adicional reveló sus efectos antiestrógenos e inmunomoduladores. Se han propuesto al menos cuatro mecanismos diferentes para explicar la actividad antitumoral de los análogos inmunomoduladores, según se resume en la figura 62-2 y se enumera en sus leyendas.

La talidomida y lenalidomida poseen potente actividad en individuos con mieloma múltiple (MM) resistente o con recaídas en pacientes con tratamiento intenso y diagnóstico reciente. La lenalidomida también se aprobó por su

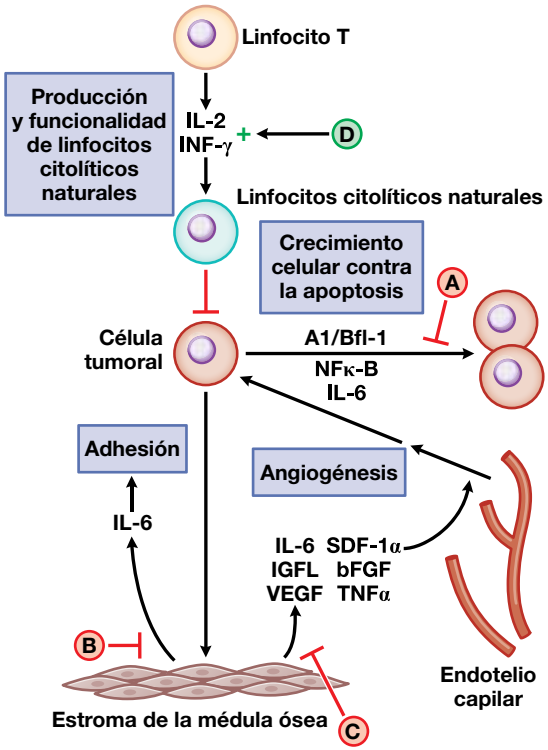


Figura 62-2 *Revisión esquemática de los mecanismos propuestos de la actividad contra el mieloma de la talidomida y sus derivados.* Algunas características biológicas del fenotipo maligno están indicadas en recuadros azules. Se emiten hipótesis de los sitios propuestos de acción para la talidomida (letras en el interior de *círculos verdes* y *rojos*) en los cuales ejercerían sus efectos la talidomida y sus derivados. ***A)*** Efecto directo contra el mieloma múltiple (MM) en las células tumorales, lo que incluye detención del crecimiento en etapa G_1, apoptosis o ambas, incluso contra células de mieloma múltiple resistentes al tratamiento convencional. Esto se debe a la alteración del efecto antiapoptótico de los miembros de la familia BCL-2, al antagonizar la señalización NF-κB e inhibición de la producción de interleucina-6 (IL-6). ***B)*** Inhibición de la adhesión de células de mieloma múltiple a las células del estroma de la médula ósea, en parte por reducción de la liberación de IL-6. ***C)*** Disminución de la angiogénesis por inhibición de la producción de citocinas y factores de crecimiento y su liberación. ***D)*** Incremento de la producción de citocinas por los linfocitos T, por ejemplo IL-2 e interferón γ (IFN-γ), que incrementan el número y funcionalidad citotóxica de los linfocitos citolíticos naturales (células NK). VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

actividad en el subgrupo 5q de mielodisplasia. Una disposición genética específica identifica el perfil de pacientes con mielodisplasia que carecen de la anomalía 5q, pero que responden a la lenalidomida.

TALIDOMIDA

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La talidomida existe en un pH fisiológico como una mezcla racémica de isómeros con permeabilidad celular y que con rapidez se convierte en isómeros no polares S(−) y R(+). El enantiómero R se asocia con actividad teratógena y biológica, mientras que el isómero S explica las propiedades sedantes de la talidomida. Esta última se administra en dosis de 200 a 1 200 mg/día. En el tratamiento del mieloma múltiple, las dosis suelen incrementarse en 200 mg por día cada dos semanas hasta que aparecen efectos secundarios limitantes de la dosis (sedación, fatiga, estreñimiento, neuropatía sensitiva). Con el tratamiento prolongado podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento por un periodo determinado a fin de limitar la neuropatía. Su absorción en el tubo digestivo es lenta y muy variable. Se distribuye en la mayor parte de los tejidos y órganos sin unión significativa a las proteínas plasmáticas. Los enantiómeros se eliminan con una semivida cercana a 6 h, principalmente por hidrólisis espontánea en todos los líquidos corporales; el enantiómero S se elimina con mayor rapidez que el enantiómero R. La talidomida y sus metabolitos se excretan a través de la orina, mientras que la porción no absorbida del fármaco se excreta sin cambios a través de las heces. Los productos inactivos de la hidrólisis sufren metabolismo mediado por los CYP. Se ha reportado una semivida plasmática más larga con dosis elevadas (1 200 mg por día). No es necesario el ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

La talidomida incrementa los efectos sedantes de los barbitúricos y alcohol y los efectos catatónicos de la clorpromazina y reserpina. Por el contrario, los estimulantes del sistema nervioso central (como metanfetamina y metilfenidato) contrarrestan los efectos depresores de la talidomida.

LENALIDOMIDA

La lenalidomida constituye el principal compuesto de los derivados inmunomoduladores de la talidomida. Las propiedades farmacológicas incluyen: supresión directa del crecimiento de las células tumorales en cultivo, activación de los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, supresión de TNF-α y de otras citocinas, propiedades antiangiógenas y estimulación de la diferenciación de las células madre hematopoyéticas.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La dosis estándar de lenalidomida es de 25 mg por día por 21 días de un ciclo de 28 días. El fármaco se absorbe con rapidez después de la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas en 1.5 h. La semivida del fármaco original en el plasma es de 9 h. Casi 70% de la dosis administrada por vía oral se excreta intacta por vía renal. Para pacientes con insuficiencia renal se recomienda ajustar la dosis a 10 mg/día para cifras de depuración de creatinina de 30 a 50 ml/h y la misma dosis cada dos días para cifras de depuración de creatinina < 30 ml/h.

Usos terapéuticos. La lenalidomida muestra actividad tumoral potente en mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y leucemia linfocítica crónica (CLL); este fármaco causa menos efectos secundarios y carece de la de la teratogenicidad de la talidomida.

EFECTOS SECUNDARIOS DE TALIDOMIDA Y LENALIDOMIDA

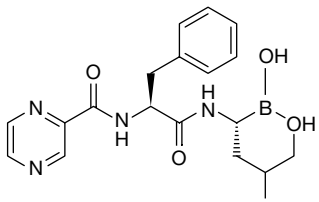
La talidomida es bien tolerada en dosis < 200 mg por día. Los efectos secundarios más comunes incluyen sedación y estreñimiento; el efecto adverso más grave es la neuropatía sensitiva periférica, que ocurre en 10 a 30% de los pacientes con mieloma múltiple u otros cánceres en una forma dependiente del tiempo y de la dosis. La neuropatía relacionada con talidomida consiste en parestesias periféricas asimétricas, dolorosas con pérdida sensitiva, que suele presentarse como adormecimiento de los dedos de los pies, de la totalidad del pie, calambres musculares, debilidad, signos de afección del haz piramidal y síndrome del túnel del carpo. Aunque los síntomas mejoran con la interrupción del fármaco, la pérdida sensitiva de larga duración podría no corregirse. Debe tenerse particular precaución en pacientes con neuropatía preexistente (p. ej., relacionada con diabetes) o antes de la exposición a fármacos que pueden causar neuropatía periférica (p. ej., alcaloides, bortezomib).

Los efectos adversos de lenalidomida son mucho menos graves; causan menos sedación, estreñimiento o neuropatía. El fármaco deprime la función de la médula ósea y se asocia con leucopenia significativa (20% de los pacientes). Son poco comunes la hepatotoxicidad y la disfunción renal. En algunos pacientes con CLL, la lenalidomida causa una hinchazón espectacular de los ganglios linfáticos y síndrome de lisis tumoral (reacción de activación tumoral). Los pacientes con disfunción renal están propensos a esta reacción; así, los pacientes con CLL deben iniciar con dosis bajas de 10 mg por día, con incremento de la dosis según se tolere. Los pacientes con CLL deben recibir tratamiento previo con hidratación y alopurinol a fin de evitar las consecuencias de la hinchazón tumoral y síndrome de lisis tumoral. Una interacción negativa con rituximab, un anticuerpo dirigido contra CD20, puede ocasionar una regulación descendente de CD20 inducida por lenalidomida, una interacción que tiene implicaciones clínicas por su uso combinado en cánceres linfoides.

Ocurren eventos tromboembólicos con mayor frecuencia en pacientes que reciben talidomida con lenalidomida, pero en particular en combinación con glucocorticoides y con antraciclinas. La anticoagulación reduce este riesgo y parece estar indicada en pacientes que se presentan con factores de riesgo para trombosis.

INHIBICIÓN DE PROTEASOMA: BORTEZOMIB

El bortezomib es un inhibidor de la degradación de proteínas mediada por proteasoma que tiene una función central en el tratamiento del mieloma múltiple. Tiene una estructura singular que contiene boro:



BORTEZOMIB

Mecanismo de acción. El bortezomib se une a la subunidad β5 del núcleo 20S del proteasoma 26S e inhibe en forma reversible su actividad similar a la quimiotripsina. Este evento altera múltiples cascadas de señalización intracelular, lo que ocasiona apoptosis. Una consecuencia importante de la inhibición de proteasoma es su efecto en el factor de

transcripción NF-κB, un factor de transcripción que favorece la respuesta de daño celular y la supervivencia celular. La mayor parte del NF-κB celular se encuentra en el citosol y se une a IκB, en esta forma, NF-κB se encuentra restringido al citosol y no puede entrar al núcleo para regular la transcripción. En respuesta a las señales de tensión fisiológica por hipoxia, quimioterapia y daño del DNA, IκB sufre ubicuitinación y es desdoblado a través del proteasoma. Su degradación libera NF-κB, que penetra al núcleo y activa por transcripción los genes del hospedador que participan en la supervivencia celular (p. ej., proteínas de adhesión celular como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1), en la proliferación (p. ej., ciclina-D1) o antiapoptosis (p. ej., cIAP, BCL-2). NF-κB presenta una elevada expresión en muchos tumores de seres humanos, incluido el mieloma múltiple y puede ser un factor fundamental en la supervivencia de las células tumorales en un entorno hipóxico y durante la quimioterapia. El bortezomib antagoniza la degradación de IκB por el proteasoma, con lo que se evita la actividad de transcripción de NF-κB y ocasiona regulación descendente de las respuestas de supervivencia.

El bortezomib también altera la degradación de ubicuitina por el proteasoma de p21, p27, p53 y de otros reguladores clave en el ciclo celular e iniciado desde la apoptosis. Activa la "respuesta de proteínas desplegadas" (UPR, *unfolded protein response*) estereotípica, en la cual la conformación anormal de proteínas activa vías de señalización adaptativa en la célula. El efecto compuesto ocasiona compromisos reversibles de las células de mieloma múltiple hacia la apoptosis. El bortezomib también sensibiliza las células tumorales a los fármacos citotóxicos, incluidos fármacos alquilantes y antraciclinas y a los inmunomoduladores e inhibidores de la histona desacetilasa.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1.3 mg/m$_2$, administrados en bolo intravenoso en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días (con un periodo de reposo de 10 días por ciclo). Deben pasar al menos 72 h entre las dosis. La administración del fármaco debe suspenderse hasta la resolución de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o toxicidad hematológica grado 4 y las dosis subsiguientes deben reducirse en 25%. El fármaco muestra una semivida terminal en plasma de 5.5 h. La inhibición máxima de proteasoma alcanza 60% en 1 h y disminuye en lo sucesivo con una semivida cercana a 24 h. La eliminación de bortezomib es

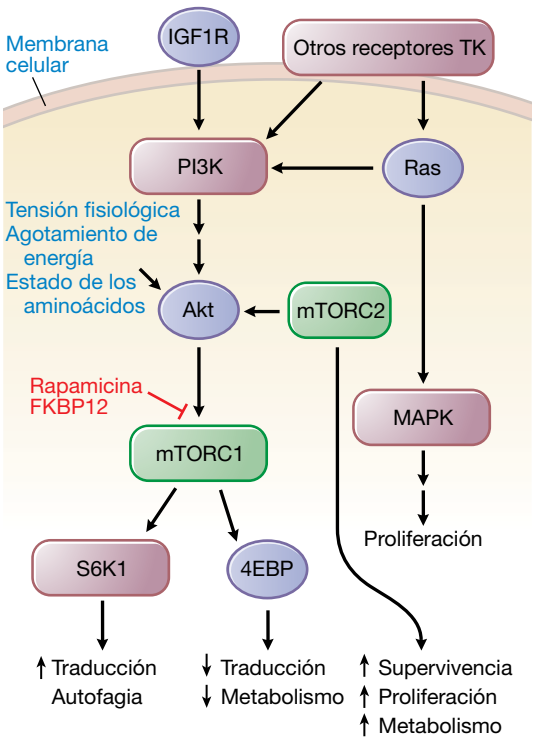


Figura 62-3 *Efecto de la rapamicina en la señalización del factor de crecimiento.* Una vía clave regulada por la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) y su molécula colaboradora, el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR). El complejo de rapamicina junto con FKBPP12 inhibe el complejo mTORC1. mTORC2 permanece sin afección y responde mediante regulación ascendente de Akt, enviando señales a través de mTORC1 inhibida. Se muestran los productos de los dos complejos. La fosforilación de 4EBP por mTOR inhibe la capacidad de 4EBP para inhibir eif-4E y reducir el metabolismo. 4EBP, proteína transportadora de factor 4e de iniciación eucariota (eif-4E); FKBP12 objetivo de la inmunofilina (proteína transportadora) para el tacrolimo (FK506); IGF1R, receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina; S6K1, S6 cinasa 1.

consecuencia de la pérdida del átomo de boro en la molécula original (90%), seguido de hidroxilación del producto sin boro a través de los CYP 3A4 y 2D6; la administración de este fármaco con inductores, inhibidores o sustratos potentes de CYP3A4 requiere precaución. No es necesario el ajuste de la dosis para pacientes con falla renal.

Usos terapéuticos. Bortezomib se utiliza como tratamiento inicial para el mieloma múltiple y como tratamiento para el mieloma múltiple después de recaídas de otros fármacos. También se ha aprobado para células del manto con recaída o resistentes al tratamiento. El fármaco tiene actividad en casos de mieloma, incluida la inducción de respuestas completas hasta en 30% de los pacientes cuando se utiliza en combinación con otros fármacos (p. ej., talidomida, lenalidomida, doxorrubicina liposómica o dexametasona).

Toxicidad. Los efectos tóxicos del bortezomib incluyen trombocitopenia (28%), fatiga (12%), neuropatía periférica (12%), anemia por neutropenia, vómito, diarrea, dolor abdominal, deshidratación, náusea o debilidad. La neuropatía periférica, la más crónica de los efectos tóxicos, se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con antecedente de neuropatía secundaria a tratamiento farmacológico previo (p. ej., talidomida) o diabetes con el uso prolongado. La reducción de la dosis o la interrupción de bortezomib aminoran los síntomas de neuropatía. La inyección de este fármaco puede precipitar hipotensión, en especial en pacientes con pérdida de volumen, en aquellos con antecedentes de síncope o en quienes reciben fármacos antihipertensivos. Es poco común la toxicidad cardiaca, pero se ha reportado insuficiencia cardiaca congestiva y prolongación del intervalo QT.

INHIBIDORES DE mTOR: ANÁLOGOS DE RAPAMICINA

La rapamicina (sirolimo) es un producto de la fermentación micótica que inhibe la cinasa de serina/treonina en células de mamíferos de donde surgió el epónimo mTOR (*mammalian target of rapamycin*). La vía PI3K/PKB(Akt)/mTOR responde a diversas señales de factores de crecimiento. La activación de la vía de PI3K presenta oposición por la actividad de fosfatasa del supresor tumoral PTEN. Las mutaciones de activación y amplificación de genes en la vía del receptor de PI3K y la pérdida de la función con alteraciones en PTEN ocurren con frecuencia en células cancerosas, lo que ocasiona señalización excesiva de PI3K y las células muestran incremento de la supervivencia.

La rapamicina y sus congéneres, *temsirolimo* y *everolimo* son los fármacos de primera línea en la inmunodepresión después de trasplante (figura 35-1). Los inhibidores de mTOR tienen aplicaciones importantes en oncología para el tratamiento del cáncer renal y hepatocelular y para los linfomas de las células del manto. En fechas recientes, la FDA aprobó el uso de everolimo para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos avanzados.

Mecanismos de acción y resistencia. Los derivados de la rapamicina inhiben un complejo enzimático, mTORC1, que ocupa una posición avanzada en la vía de la PI3 cinasa (figura 62-3). mTOR forma el complejo mTORC1 con varios miembros de la familia de proteínas que se unen a FK506, FKBP12. Entre otras acciones, mTORC1 causa fosforilación de la S6 cinasa y también alivia el efecto inhibidor de 4EBP en el factor de inicio eiF-4E, con lo que se favorece la síntesis y metabolismo de proteínas. Las acciones antitumorales de la rapamicina son consecuencia de su unión a FKBP12 y de la inhibición de mTORC1. La rapamicina y sus derivados tienen efectos inmunodepresores, inhiben la progresión del ciclo celular y la angiogénesis y favorecen la apoptosis. La resistencia a los inhibidores de mTOR se comprende de forma incompleta, pero puede ser consecuencia de acciones sobre un segundo complejo de mTOR, mTORC2, que no se ve afectado por los derivados de la rapamicina y que causan regulación de Akt.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Para el adenocarcinoma renal, el temsirolimo se administra en dosis semanales de 25 mg, por vía intravenosa; el everolimo se administra por vía oral en dosis de 10 mg por día. Ambos fármacos deben administrarse en ayuno al menos 1 h antes de los alimentos. Ambas moléculas originales se metabolizan a través de CYP3A4. El temsirolimo tiene una semivida plasmática de 30 h; su metabolito primario, el sirolimo, tiene una semivida de 53 h. Como el sirolimo tiene una actividad equivalente como inhibidor de mTORC1 y una mayor área bajo la curva, el sirolimo probablemente sea el factor más importante para la acción antitumoral en el paciente. El everolimo tiene una semivida plasmática de 30 h; en un esquema semanal con dosis de 20 mg, mantiene la inhibición de mTORC1 por siete días en los leucocitos. Ambos fármacos son susceptibles e interaccionan con otros medicamentos que afectan la actividad de CYP3A4. La dosis de temsirolimo debe duplicarse en presencia de inductores y reducirse a la mitad en presencia de cetoconazol. Para el everolimo, la dosis debe reducirse a 5 mg por día para pacientes con afectación hepática moderada (clase B Child-Pugh); no se han establecido las guías para reducción de la dosis de temsirolimo en tales pacientes. La farmacocinética del temsirolimo no depende de la función renal y la hemodiálisis no acelera la eliminación del mismo.

Usos terapéuticos. El temsirolimo y everolimo se han aprobado para el tratamiento del cáncer renal. El primero prolonga la supervivencia y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer renal avanzado de riesgo intermedio o con mal pronóstico, a diferencia del tratamiento estándar con interferón α. El everolimo, en comparación con el placebo, prolonga la supervivencia en pacientes que han presentado falla terapéutica al tratamiento inicial con fármacos antiangiógenos. Los inhibidores de mTOR también poseen actividad antitumoral contra los linfomas de células del manto.

Cuadro 62-1

Anticuerpos monoclonales aprobados para tumores sólidos y hematopoyéticos.

ANTÍGENO Y CÉLULAS TUMORALES A LAS QUE VA DIRIGIDO	FUNCIÓN DEL ANTÍGENO	ANTICUERPOS SIMPLES	ANTICUERPOS CONTRA RADIOISÓTOPOS	ANTICUERPOS CON TOXINAS
CD20 Linfoma de células B, CLL	Proliferación/ diferenciación	Rituximab (quimérico)	^{131}I-tositumomab; ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan	Ninguno
CD52 CLL de células B, linfoma de células T	Desconocido	Alemtuzumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno
CD33 Leucemia mielocítica aguda	Desconocido	gemtuzumab (humanizado)	Ninguno	Gemtuzumab ozogamicina
HER2/neu (ErbB2) Cáncer mamario	Tirosina cinasa	Trastuzumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno
EGFR (ErbB1) Cáncer colorrectal, NSCLC, pancreático, mamario	Tirosina cinasa	Cetuximab (humanizado)	Ninguno	Ninguno
VEGF Cáncer colorrectal	Angiogénesis	Bevacizumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno

CLL, leucemia linfocítica crónica; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; NSCLC, carcinoma pulmonar no microcítico; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

Toxicidad. Los análogos de la rapamicina tienen patrones de toxicidad muy similares. Los efectos secundarios como el exantema maculopapular leve, mucositis, anemia y fatiga ocurren en 30 a 50% de los pacientes. Pocos pacientes desarrollan leucopenia y trombocitopenia, efectos que se corrigen con la suspensión del tratamiento. Efectos secundarios menos comunes incluyen hiperglucemia, hipertrigliceridemia y rara vez, infiltrados pulmonares y neumopatía intersticial. Aparecen infiltrados pulmonares en 8% de los pacientes que reciben everolimo y en un porcentaje más pequeño de aquellos tratados con temsirolimo. Si aparecen síntomas como tos o disnea o bien, hay progreso en los cambios radiológicos, debe interrumpirse la administración del fármaco. La prednisona puede acelerar la resolución de los cambios radiológicos y de los síntomas.

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Los modificadores de la respuesta biológica incluyen citocinas y anticuerpos monoclonales, que podrían producir efectos beneficiosos en la respuesta biológica del paciente a la neoplasia. Tales fármacos pueden actuar de manera indirecta para mediar sus efectos antitumorales (p. ej., al incrementar la respuesta inmunitaria a las células neoplásicas) o directamente, al unirse a receptores en las células tumorales y suministrar toxinas o radionúclidos. Las proteínas que a la fecha se encuentran en uso clínico incluyen interferones, interleucinas, factores de crecimiento hematopoyético (p. ej., eritropoyetina, filgrastim [factor estimulador de las colonias de granulocitos] y sargramostim [factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos]; capítulo 37) y anticuerpos monoclonales.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Las células cancerosas expresan antígenos que son objetivos farmacológicos atractivos para el tratamiento con anticuerpos monoclonales (cuadro 62-1). La inmunización de ratones con extractos de células tumorales humanas ha llevado al aislamiento de anticuerpos monoclonales reactivos contra antígenos singulares o expresados en grandes cantidades y unos cuantos de estos anticuerpos monoclonales poseen actividad antitumoral. Los anticuerpos de ratón tienen una semivida corta en seres humanos, desencadenan mecanismos efectores inmunitarios deficientes en el ser humano e inducen una respuesta inmunitaria contra los anticuerpos de ratón, por lo que suelen quimerizarse al sustituir grandes porciones de la molécula de IgG humana. La nomenclatura adoptada para denominar los anticuerpos monoclonales utiliza los sufijos *-ximab* para los anticuerpos quiméricos y *-umab* para los anticuerpos completamente humanizados.

Cuadro 62-2

Mecanismo, régimen de dosificación y toxicidad de los fármacos basado en anticuerpos monoclonales.

FÁRMACO	MECANISMO	DOSIS Y ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN	PRINCIPALES EFECTOS TÓXICOS
Rituximab	ADCC; CDC; apoptosis.	375 mg/m^2 en goteo intravenoso semanal por cuatro semanas.	Efectos tóxicos relacionados con la administración intravenosa con fiebre, exantema y disnea; disminución de los linfocitos B; neutropenia de inicio tardío.
Alemtuzumab	ADCC; CDC; apoptosis.	Dosis gradualmente creciente desde 3, 10, 30 mg por m^2 por vía intravenosa tres veces por semana seguida de 30 mg por m^2 tres veces por semana por cuatro a 12 semanas.	Efectos tóxicos relacionados con la administración intravenosa, disminución de recuento de linfocitos T con incremento en la tasa de infecciones; supresión hematopoyética; pancitopenia.
Trastuzumab	ADCC; apoptosis; inhibición de la detención de la señalización HER2 con paro del ciclo celular en fase G_1.	Dosis de carga en goteo intravenoso de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg por semana.	Miocardiopatía, efectos tóxicos relacionados con la administración intravenosa.
Cetuximab	Inhibición de la señalización de EGFR; apoptosis; ADCC.	Dosis de carga de 400 mg/m^2 en goteo intravenoso seguido de dosis de 50 mg/kg una vez por semana.	Efectos tóxicos relacionados con la administración intravenosa; exantema cutáneo en 75% de los casos.
Bevacizumab	Inhibición de la angiogénesis/ neovascularización.	5/mg/kg/IV cada 14 días hasta la progresión de la enfermedad.	Hipertensión; hemorragia pulmonar; perforación GI; proteinuria; insuficiencia cardiaca congestiva.
Denileucin diftitox	Toxina diftérica dirigida con inhibición de la síntesis de proteínas.	9 a 18 µg/kg/día IV por los primeros cinco días de cada tres semanas.	Fiebre, artralgias, astenia, hipotensión.
Gemtuzumab ozogamicina	Rotura del DNA de doble cadena y apoptosis.	Dos dosis de 9 mg/m^2 IV con intervalos de 14 días.	Efectos tóxicos relacionados con la administración intravenosa; supresión hematopoyética; toxicidad cutánea; enfermedad venooclusiva hepática.
^{90}Y-ibritumomab tiuxetan	Radioterapia dirigida.	0.4 mCi/kg IV.	Toxicidad hematológica; mielodisplasia.
^{131}I-tositumomab	Radioterapia dirigida.	Dosimetría específica para cada paciente.	Toxicidad hematológica; mielodisplasia.

ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CDC, citotoxicidad dependiente del complemento; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IV, intravenoso.

A la fecha, los anticuerpos monoclonales han sido probados por la FDA para el tratamiento de tumores sólidos y linfoides. Los fármacos disponibles incluyen *rituximab* y *alemtuzumab* para cánceres linfoides, *trastuzumab* para cáncer mamario, *bevacizumab* para cáncer pulmonar y de colon y *cetuximab* y *panitumumab* para cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. En el cuadro 62-1 se resumen los anticuerpos monoclonales disponibles y sus sitios de acción en las células tumorales; en el cuadro 62-2 se resumen los mecanismos, regímenes posológicos y efectos tóxicos de los fármacos basados en anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales no modificados pueden destruir células tumorales por diversos mecanismos (p. ej., citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos [ADCC], citotoxicidad dependiente de complemento [CDC] la inducción directa de apoptosis por unión a antígenos) pero se

desconocen los mecanismos de relevancia clínica para la mayor parte de los anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales también pueden asociarse con toxinas (inmunotoxinas) como en el caso de *gemtuzumab ozogamicina* o *dinileucina difitox* o ser conjugados con radioisótopos como en el caso de *^{90}Itrio (^{90}Y)-ibritumomab tiuxetan* (cuadro 62-1).

ANTICUERPOS MONOCLONALES SIMPLES

RITUXIMAB. Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al antígenos CD20 de los linfocitos B (cuadros 62-1 y 62-2).

El antígeno CD20 se encuentra en las células en la etapa de linfocitos pre B a través de su diferenciación terminada a células plasmáticas y se expresa en 90% de las neoplasias de linfocitos B. Los anticuerpos monoclonales que se unen al antígeno CD20 generan señales transmembrana que causan la autofosforilación de activación de las cinasas de serina/treonina, inducción de la expresión del oncogén *c-myc* y expresión de las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II. CD20 también regula la conductancia transmembrana de Ca^{2+} a través de su función como conducto de Ca^{2+}. No está claro cuáles de estas acciones se relacionan con los efectos farmacológicos de rituximab.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Cetuximab tiene una semivida de 22 días. El fármaco se administra en goteo intravenoso tanto como fármaco único como en combinación con quimioterapia, en dosis de 375 mg/m^2. Como fármaco único, debe administrarse una vez por semana por cuatro semanas, con una dosificación de mantenimiento cada tres a seis meses. En regímenes combinados, el fármaco puede administrarse cada tres a cuatro semanas y con quimioterapia, hasta por ocho dosis. Como tratamiento de mantenimiento después de seis a ocho ciclos de quimioterapia combinada, el cetuximab puede administrarse una vez por semana por cuatro dosis, con intervalos de seis meses hasta por 16 dosis. La velocidad de administración por goteo debe incrementarse con lentitud para evitar reacciones graves de hipersensibilidad. El goteo debe iniciar con 50 mg/h y en ausencia de reacciones después de la administración, puede aumentarse la velocidad a 50 mg/h con incrementos cada 30 min hasta una velocidad máxima de administración de 400 mg/h. La administración previa de antihistamínicos, paracetamol y glucocorticoides disminuye el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con un gran número de células tumorales circulantes (como ocurre en la CLL) se encuentran en mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral; en estos pacientes, la dosis inicial no debe exceder de 50 mg/m^2 en el primer día de tratamiento y los pacientes deben recibir profilaxis estándar contra el síndrome de lisis tumoral. El resto de la dosis puede administrarse en el día tres.

Usos terapéuticos. El cetuximab se ha aprobado como único fármaco para los linfomas de evolución lenta, en recaída e incrementa de manera significativa la respuesta y supervivencia en combinación con quimioterapia para el tratamiento inicial de linfomas de linfocitos B grandes y difusos. El rituximab mejora las tasas de respuesta cuando se añade a la quimioterapia combinada para otros linfomas no hodgkinianos de células B de evolución lenta, incluida CLL, linfoma de las células del manto, macroglobulinemia de Waldenström y linfomas de la zona marginal. El mantenimiento de la remisión con rituximab retrasa el tiempo de progresión y mejora la supervivencia general en linfomas no hodgkinianos de crecimiento lento. Se ha incrementado su uso para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como enfermedades dermatológicas, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad renal inducida por crioglobulinas y esclerosis múltiple.

Resistencia y toxicidad. La resistencia rituximab puede surgir a través de regulación descendente de CD20, alteración de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, disminución de la activación del complemento, efectos limitados en la señalización, inducción de la apoptosis y concentraciones sanguíneas inadecuadas. El polimorfismo en dos de los receptores para la región Fc de los anticuerpos que causa la activación del complemento puede ser un factor pronóstico de la respuesta clínica a la monoterapia con rituximab en pacientes con linfoma folicular, pero no en CLL.

Las acciones a la administración intravenosa de rituximab pueden poner en riesgo la vida, pero con tratamiento previo, suelen ser leves y limitarse a fiebre, escalofríos, prurito faríngeo, urticaria e hipotensión leve. Todos estos efectos responden a la disminución de la velocidad de administración y a la aplicación de antihistamínicos. Con poca frecuencia, los pacientes pueden desarrollar reacciones mucocutáneas graves, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson. El rituximab puede causar reactivación del virus de la hepatitis B o, rara vez, del virus JC (con leucoencefalopatía multifocal progresiva). Uno a cinco meses después de la administración del fármaco pueden ocurrir hipogammaglobulinemia y síndromes autoinmunitarios (púrpura trombocitopénica hepática, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia eritrocítica pura, neutropenia tardía) (cuadro 62-2).

OFATUMUMAB

Es el segundo anticuerpo monoclonal que se une con CD20 en las asas extracelulares mayor y menor de CD20, en un sitio diferente al que actúa el rituximab. La unión del fármaco ocasiona destrucción de los linfocitos B (tanto por CDC como por ADCC). El ofatumumab está aprobado para el tratamiento de CLL después del fracaso terapéutico con fludarabina y alemtuzumab. Se utiliza un esquema complejo de dosificación, que inicia con dosis pequeñas en el día 1 (300 mg), seguida de dosis más elevadas (hasta de 2 g por semana), seguido de 2 g cada cuatro semanas por cuatro dosis adicionales. Los efectos tóxicos primarios de ofatumumab consisten en inmunodepresión e infecciones oportunistas, reacciones de hipersensibilidad durante la administración intravenosa del anticuerpo y mielosupresión.

Deben vigilarse los recuentos hemáticos durante el tratamiento. Rara vez, los pacientes pueden desarrollar reactivación de infecciones virales. El fármaco no debe administrarse a sujetos con hepatitis reactiva; se vigila la función hepática en individuos portadores de hepatitis B.

ALEMTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG-κ humanizado. El fármaco se une al antígeno CD52 en la superficie de un subgrupo de neutrófilos normales y en todos los linfocitos T y B, en elementos testiculares y semen y en la mayor parte de los linfomas de células T y B. La expresión consistentemente elevada de CD50 en las células linfoides tumorales y la falta de modulación de CD52 con la unión del anticuerpo hace de este antígeno un objetivo farmacológico favorable a los anticuerpos monoclonales no conjugados. Alemtuzumab puede inducir la muerte de las células tumorales a través de ADCC y CDC.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción; usos terapéuticos. Alemtuzumab se administra por vía intravenosa en dosis de 30 mg por día, tres veces por semana, cuya administración debe ser precedida de la administración de difenhidramina (50 mg) y paracetamol (650 mg). La dosis inicia con la aplicación de 3 mg, seguida de una dosis de 10 mg dos días más tarde y, si ocurre buena tolerancia, de la administración de 30 mg dos días más tarde. El fármaco tiene una semivida inicial de 1 h, pero después de varias dosis, la semivida se prolonga a 12 días y se alcanzan concentraciones plasmáticas de equilibrio aproximadamente a las seis semanas de tratamiento, tal vez por saturación de los sitios de unión a CD52. Se ha demostrado actividad clínica en linfomas de baja malignidad de linfocitos T y B y en CLL, lo que incluye pacientes con enfermedad resistente a los análogos de las purinas. En la CLL resistente a la quimioterapia, la tasa general de respuesta es cercana a 40% con respuesta completa de 6% en múltiples series. Las tasas de respuesta en pacientes con CLL no tratada son más elevadas (tasa general de respuesta de 83% y respuestas completas en 24% de los casos).

Toxicidad. Los efectos tóxicos graves incluyen reacciones agudas por la administración intravenosa y disminución del recuento de neutrófilos y linfocitos T normales (cuadro 62-2). La mielosupresión, con disminución de todos los linajes celulares, ocurre en la mayor parte de los pacientes y puede ser consecuencia de la toxicidad directa de la médula ósea o de respuestas autoinmunitarias. La inmunodepresión ocasiona un riesgo significativo de infecciones oportunistas de tipo micótico, viral y de otros tipos, en particular en pacientes que con anterioridad recibieron análogos de purina. Los pacientes deben recibir profilaxis con antibióticos contra *Neumocystis carinni* y herpesvirus durante el tratamiento y por al menos dos meses después del tratamiento con alemtuzumab. Como el uso de anticuerpos puede acompañarse de reactivación de las infecciones por citomegalovirus (CMV), se debe vigilar a los pacientes en busca de datos de viremia, hepatitis y neumonía. Los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ pueden permanecer extremadamente bajos (< 200 cel/μl) por un año. Alemtuzumab no se combina bien con la quimioterapia en regímenes estándar por la presencia de complicaciones infecciosas significativas.

IPILIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4, aprobado para el tratamiento del melanoma tardío en etapa de inoperabilidad. El fármaco potencia la proliferación de los linfocitos T al eliminar la inhibición del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). El tratamiento con ipilimumab se asocia con efectos secundarios inmunitarios graves y letales.

CONJUGADOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CON CITOTOXINAS

GEMTUZUMAB OZOGAMICINA

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD33, que se une por enlaces covalentes a un derivado semisintético de la caliqueamicina, un potente antibiótico antitumoral. El antígeno CD33 se encuentra presente en la mayor parte de las células hematopoyéticas, en más de 80% de las AML y en la mayor parte de las células viroides en pacientes con mielodisplasias. Sin embargo, otros tipos celulares normales carecen de la expresión de CD33, lo que hace de éste un antígeno atractivo para el tratamiento dirigido. CD33 no tiene función biológica conocida, aunque los anticuerpos monoclonales inhiben en una reacción cruzada la proliferación de células normales y de células leucémicas viroides. Después de la unión a CD33, gemtuzumab ozogamicina sufre endocitosis; ocurre desdoblamiento de la caliqueamicina del anticuerpo en el interior del lisosoma. La potente toxina penetra al núcleo, se une en el surco del DNA y causa rotura de la doble cadena de DNA y muerte celular.

Farmacología clínica. El anticuerpo conjugado produce una tasa de respuesta completa en 30% de los casos de AML en recaída, cuando se administra en dosis de 9 mg/m^2 hasta por tres dosis a intervalos de dos semanas. La semivida de la caliqueamicina total y no conjugada es de 41 y 143 h, respectivamente. Después de una segunda dosis, la semivida del conjugado de fármaco y anticuerpo se incrementa a 64 h. La mayor parte de los pacientes requiere dos a tres dosis para alcanzar la remisión. El fármaco se ha aprobado en pacientes mayores de 60 años de edad con AML en la primera recaída. Los principales efectos tóxicos incluyen mielosupresión en todos los pacientes tratados y daño hepatocelular en 30 a 40% de los pacientes, la cual se manifiesta como hiperbilirrubinemia y elevaciones enzimáticas. También causa un síndrome similar a la enfermedad hepática venooclusiva cuando los pacientes son sometidos más tarde a tratamiento de mieloablación o cuando la administración de gemtuzumab ozogamicina ocurre después de quimioterapia con dosis elevadas. La defibrotida, un fármaco huérfano, puede prevenir la lesión hepática grave o letal

en pacientes que desarrollan signos de insuficiencia hepática mientras reciben un trasplante de células madre después de la administración de gemtuzumab ozogamicina. La mielosupresión prolongada puede complicar la evolución del paciente después de la inducción de la remisión con gemtuzumab ozogamicina.

RADIOINMUNOCONJUGADOS

Los radioinmunoconjugados proporcionan radionúclidos dirigidos a las células tumorales (cuadros 62-1 y 62-2). El ^{131}Yodo (^{131}I) es el radioisótopo preferido por su fácil disponibilidad, costo bajo relativo y facilidad para conjugarlo con anticuerpos monoclonales. Las partículas γ emitidas por el ^{131}I pueden utilizarse con fines de imagen o como tratamiento, pero los conjugados de proteína con yodo tienen el inconveniente de la liberación de ^{131}I y ^{131}I tirosina hacia la sangre, y por tanto representan un riesgo para la salud para las personas en contacto con el paciente. El ^{90}Y, un emisor de rayos β, ha surgido como una alternativa a ^{131}I, con base en su elevada energía y mayor longitud de onda. Así, puede ser más eficaz en tumores con diámetros más grandes. También tiene una semivida más corta y permanece conjugado, incluso después de la endocitosis, lo que proporciona un perfil más seguro para su uso en pacientes ambulatorios.

Los radioinmunoconjugados disponibles a la fecha consisten de anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra CD20 conjugados con ^{131}I (tositumomab) o ^{90}Y (ibritumomab tiuxetan). Ambos fármacos han mostrado tasas de respuesta en casos de linfoma en recaída de 65 a 80%. Cuando se utiliza ibritumomab tiuxetan, se administra una dosis de rituximab no marcada, seguido de ibritumomab tiuxetan marcado con Indio-111 como dosis para obtener imágenes. Se establece la biodistribución, lo que permite calcular la dosis terapéutica de ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y. Los pasos en la administración de tositumomab son muy similares a los de ibritumomab tiuxetan. La dosis terapéutica es precedida por la administración de una dosis de imagen, administradas con una diferencia de una semana. Estos fármacos causan hipersensibilidad relacionado con anticuerpos, supresión de la médula ósea y leucemias secundarias.

INTERLEUCINA-2

IL-2 es una glucoproteína de 133 aminoácidos (peso molecular de casi 15 kDA) producida por linfocitos T activados y linfocitos citolíticos naturales; favorece la proliferación de linfocitos T activados e incrementa la destrucción por los linfocitos citolíticos naturales. La capacidad de respuesta depende de la expresión del receptor de IL-2. Los linfocitos T en reposo y casi todos los tipos de células tumorales carecen de expresión de receptores y no responden a la administración de IL-2.

El receptor de IL-2 tiene tres componentes: 1) una cadena α, una proteína de 55 kDA (CD25) que participa principalmente en la unión de IL-2; 2) una cadena β, una proteína de 75 kDA que participa en la señalización intracelular, y 3) una cadena γ, una proteína de 64 kDA que es componente de muchos receptores de citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) y también participa en la señalización. En ausencia de la cadena α, la afinidad de unión de IL-2 se reduce por un factor de 100.

Mecanismo de acción. IL-2 estimula la proliferación de linfocitos T activados y la secreción de citocinas en los linfocitos citolíticos naturales y monocitos. La estimulación de IL-2 incrementa la citotoxicidad por los linfocitos T y linfocito citolíticos naturales. No se ha definido con precisión el mecanismo para la destrucción de las células tumorales.

Farmacocinética. La semivida sérica de IL-2 después de la administración intravenosa tiene una fase α de casi 13 min y una fase β de casi 90 min. La IL-2 se excreta en la orina en forma de metabolito inactivo.

Uso terapéutico. La aldesleucina posee actividad biológica de la IL-2 natural humana. El fármaco se aprobó para su uso en adenocarcinoma renal metastásico y melanoma metastásico. Dosis elevadas de IL-2 producen una tasa de respuesta general cercana a 19% en pacientes con adenocarcinoma renal y en 8% de los casos se logró una respuesta completa. La respuesta tuvo una mediana de ocho a nueve años. Las dosis elevadas de IL-2 reducen las tasas de respuesta general cercana a 19% en pacientes con melanoma metastásico, y en 6% de los casos se logra una respuesta completa. Las respuestas tienen una duración media de cinco años. Las dosis bajas IL-2 también producen respuestas, pero la duración de éstas puede ser más breve que con dosis altas de IL-2. La aldesleucina puede administrarse en varias formas. Pueden administrarse dosis muy elevadas de IL-2 de 600 000 a 720 000 UI/kg por vía intravenosa cada 8 h por 15 dosis. Un tercer régimen implica la administración de 18 millones de UI/m^2 por día en goteo intravenoso continuo por cinco días. Las dosis para administración crónica consisten en 250 000 UI/kg por vía subcutánea por día por cinco días, seguidas de 125 000 UI/kg por día por seis semanas.

Toxicidad. Entre los efectos tóxicos de IL-2 predomina el síndrome de fuga capilar, en el cual hay paso del líquido intravascular hacia el espacio extravascular, lo que produce hipotensión, edema, dificultad respiratoria, confusión, taquicardia, insuficiencia renal oligúrica y trastornos electrolíticos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, náusea, vómito y diarrea. Las anomalías de laboratorio incluyen trombocitopenia, pruebas de función

hepática anormales y neutropenia. La mayor parte de los pacientes desarrolla un exantema cutáneo pruriginoso. Puede ocurrir hipotiroidismo. Las arritmias son una complicación poco común. Estos efectos tóxicos pueden poner en riesgo la vida, y son reversibles casi en su totalidad en 24 a 48 h después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes deben tener una función hepática y renal normal antes de iniciar el tratamiento y deben supervisarse estrechamente durante la administración del fármaco.

DENILEUCIN DIFTITOX

Este compuesto es una inmunotoxina elaborada a partir de una recombinación genética de IL-2 y el fragmento con actividad catalítica de la toxina de Listeria. La gran afinidad de IL-2R tiene expresión hística limitada y es un objetivo farmacológico atractivo para una inmunotoxina. La introducción del fragmento de toxina de Listeria en la célula ocasiona una ribosilación de ATP y la inactivación de la elongación eucariota del factor EF-2, inhibición de la síntesis de proteína y, por tanto, muerte celular.

Farmacología clínica. El denileucin diftitox fue aprobado para el tratamiento de los linfomas de células cutáneas recurrentes, resistentes al tratamiento, o ambas. Debe administrarse en dosis de 9 a 18 μg/kg/día en goteo intravenoso, a pasar en 30 a 60 min por cinco días consecutivos, cada 21 días en ocho ciclos. Se han logrado tasas de respuesta de 30 a 37%, con una mediana de la duración de respuesta de 6.9 meses. El fármaco se distribuye con rapidez y tiene una semivida terminal cercana a 70 min. La eliminación de denileucin diftitox en ciclos ulteriores de tratamiento se acelera en dos a tres veces como consecuencia del desarrollo de anticuerpos, pero las concentraciones séricas exceden a las necesarias para producir la muerte celular en las líneas celulares que expresan receptor para IL-2 (1 a 10 ng/ml por más de 90 min). Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la toxina diftérica o a IL-2 no deben recibir tratamiento. Los efectos tóxicos significativos incluyen reacciones de hipersensibilidad, síndrome de fuga vascular y toxicidad constitucional; la administración previa de glucocorticoides reduce de manera significativa la toxicidad.

FACTORES ESTIMULADORES DE LAS COLONIAS

Muchos fármacos utilizados para la quimioterapia del cáncer suprimen la producción de varios tipos de células hematopoyéticas y la supresión de la médula ósea puede limitar el suministro de la quimioterapia en los esquemas y a las dosis prescritas. La disponibilidad de los factores recombinantes de crecimiento para eritrocitos (p. ej., eritropoyetina), granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (p. ej., GM-CSF) han mejorado la capacidad para utilizar tratamiento combinado o tratamiento con dosis elevadas con disminución de las complicaciones, por ejemplo neutropenia febril (capítulo 37).

FÁRMACOS APROBADOS EN FECHAS RECIENTES COMO PRIMEROS EN SU CLASE

Vemurafenib es un inhibidor selectivo de la serina cinasa y treonina BRAF, de administración oral, aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico y que porta mutaciones activadoras BRAF (V600E).

Crizotinib es una molécula pequeña oral, inhibidor competitivo de ATP de la cinasa de linfoma anaplásico y del factor de transición epitelial mesenquimatoso (c-MET) de la tirosina cinasa. La FDA aceleró su aprobación para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado o metastásico que portan la alteración genética ALK.

Omacetaxina mepesuccinato es un alcaloide inyectable que inhibe la producción de proteínas al evitar la elongación inicial en la síntesis de proteínas. Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (CMN) y con resistencia a dos o más inhibidores de la tirosina cinasa.

Vismodegib es un inhibidor de la vía de señalización del puercoespín, primero en su clase, aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular. Actúa como agonista competitivo del receptor SMO, con lo que se evita la activación de los factores de transcripción de la familia GLI.

Para detalles de otros fármacos aprobados en 2011 a la fecha, véanse las actualizaciones publicadas por la doctora Nelda Murry en las páginas electrónicas de la obra Goodman y Gilman en las direcciones electrónicas AccessMedicine.com y AccessPharmacy.com.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

63 capítulo Productos naturales y quimioterapia antineoplásica: hormonas y agentes similares

La proliferación de diversos cánceres depende de las hormonas o es regulada por ellas. Los glucocorticoides se utilizan por sus propiedades antiproliferativas y linfolíticas y también para disminuir las reacciones secundarias a otros tratamientos. Los estrógenos, los andrógenos y los análogos y antagonistas de gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina) son eficaces para prolongar la supervivencia y diferir o evitar la reaparición de los tumores de mama y próstata. Tales moléculas interrumpen el eje de estimulación creado por las fuentes comunes sistémicas de andrógenos y estrógenos, inhiben la producción de hormona o la unión de ella a los receptores, y al final bloquean la expresión de genes que inducen la proliferación tumoral y la supervivencia.

GLUCOCORTICOIDES

En el capítulo 42 se revisaron los datos sobre farmacología, principales usos terapéuticos y efectos tóxicos de los glucocorticoides. En este apartado se revisan sólo las aplicaciones de tales productos en los tratamientos antineoplásicos.

Los glucocorticoides actúan al unirse a un receptor fisiológico específico que se desplaza (transloca) al núcleo e induce respuestas antiproliferativas y apoptóticas en células sensibles. Los compuestos mencionados, por sus efectos linfolíticos y su capacidad de suprimir la mitosis en linfocitos, se utilizan como agentes citotóxicos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños y el linfoma maligno en menores y adultos. En el caso de la leucemia linfoblástica o indiferenciada aguda de los niños los glucocorticoides pueden generar una mejoría clínica a corto plazo y remisiones hematológicas objetivas en ≤ 30% de los menores. Sin embargo, la remisión mencionada es breve. Las remisiones aparecen con menor rapidez con los glucocorticoides que con los antimetabolitos, y no hay pruebas de resistencia cruzada a agentes no emparentados. Sobre tales bases, el tratamiento se comienza con *prednisona* y *vincristina* para seguir con una antraciclina o *metotrexato* y *L-asparaginasa.* Los glucocorticoides son un componente provechoso de regímenes terapéuticos de otros cánceres linfoides, que incluyen la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica (CLL; *chronic lymphocytic leukemia*). Los compuestos de esta categoría son muy útiles para controlar la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia que acompaña a la CLL.

Se cuenta con diversos glucocorticoides, y en dosis equivalentes producen efectos similares (capítulo 42). La prednisona, por ejemplo, suele administrarse por vía oral en dosis incluso de 60 a 100 mg en los primeros días, para disminuir poco a poco dicha cantidad de 20 a 40 mg/día y utilizar la mínima dosis eficaz posible. Entre los efectos secundarios de dichos agentes están la intolerancia a la glucosa, la inmunodepresión, la osteoporosis y la psicosis (capítulo. 42). La dexametasona es el agente preferido para inducir la remisión en el mieloma múltiple, por lo común en combinación con melfalan, antraciclinas, vincristina, bortezomib o talidomida. Los glucocorticoides, y en particular la dexametasona, se utilizan junto con la radioterapia para reducir el edema que ocasionan los tumores en zonas críticas como la mitad superior del mediastino, el encéfalo y la médula espinal. Dosis de 4 a 6 mg cada 6 h tienen efectos impresionantes para restaurar la función neurológica en personas con metástasis cerebrales, pero los efectos en cuestión son temporales. Los cambios inmediatos e intensos en las dosis de dexametasona pueden ocasionar recrudecimiento rápido de los síntomas. Es importante no interrumpir en forma repentina el uso del corticoesteroide mencionado en pacientes que también reciben radioterapia o quimioterapia contra metástasis cerebrales.

PROGESTÁGENOS

Los agentes progestacionales (capítulos 40 y 66) se utilizan como hormonoterapia de segunda línea contra el cáncer mamario metastásico hormonodependiente y en el tratamiento de carcinoma endometrial que había sido tratado por medio de cirugía y radioterapia. Además, los progestágenos estimulan el apetito y restauran la sensación de bienestar en personas caquécticas en fases avanzadas de cáncer y de SIDA.

La ***medroxiprogesterona*** se administra por vía intramuscular en dosis de 400 a 1 000 mg cada semana. Otro fármaco similar pero ingerible es el ***acetato de megestrol*** (40 a 320 mg al día en fracciones). La ***hidroxiprogesterona*** (no se distribuye en Estados Unidos) suele administrarse por vía intramuscular en dosis de 1 000 mg una o dos veces a la semana. En 33% de mujeres con cáncer endometrial se han observado efectos beneficiosos. La respuesta del cáncer mamario al megestrol se puede anticipar por la presencia de receptores de estrógeno (ERs; *estrogen receptors*), y las

pruebas de respuesta a una hormonoterapia previa. El efecto de los progestágenos en el cáncer mamario al parecer depende de las dosis, y algunas mujeres muestran segundas respuestas después de que se aumenta la dosis de megestrol a 1 600 mg/día. El empleo clínico de los progestágenos en el cáncer mamario ha sido sustituido en gran medida por el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa (AI).

ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS

La farmacología de los estrógenos y los andrógenos se señala en los capítulos 40, 41 y 66. Los agentes de este tipo son útiles en algunas enfermedades neoplásicas, en particular las de próstata y mama porque estos dos órganos dependen de hormonas para su crecimiento, funciones e integridad morfológica.

Desde hace mucho se sabe que el estrógeno en dosis grandes es un fármaco eficaz contra el cáncer de mama. Como aspecto paradójico también son eficaces los antiestrógenos. Por la razón mencionada, los antiestrógenos como el tamoxifeno y los AI, por su eficacia equivalente y efectos secundarios más favorables, han sustituido a los estrógenos o los andrógenos contra el cáncer de mama. La presencia de los ER y los receptores de progesterona (PR) en tejido tumoral actúan como biomarcadores de la respuesta a la hormonoterapia en cáncer mamario y permiten identificar al subgrupo de mujeres con una posibilidad de mejoría de ≥ 60%. El índice de respuesta al tratamiento antiestrogénico es un poco menor en el subgrupo de personas con tumores que tienen ER^+ o PR^+ pero que también poseen la amplificación HER1/neu de los receptores del factor de crecimiento epidérmico de humanos. A diferencia de ello, los carcinomas que no tienen los receptores de estrógeno ni de progesterona, no reaccionan a la hormonoterapia. Es posible que en un lapso de ocho a 12 semanas, según el cuadro clínico o imagenológico, no se identifiquen respuestas a la hormonoterapia. De forma típica, habrá que continuar el uso del medicamento hasta que la enfermedad evolucione o surjan efectos tóxicos secundarios. La duración de una remisión inducida en personas con enfermedad metastásica es de seis a 12 meses, pero a veces dura años.

TRATAMIENTO ANTIESTROGÉNICO

Las estrategias antiestrogénicas para tratar cáncer mamario que posee receptores hormonales (positivo a los receptores mencionados) incluyen el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM; *selective estrogen-receptors modulators*); sustractores selectivos del receptor de estrógeno (SERDs; *selective estrogen-receptors downregulators*), y los inhibidores de aromatasa (AIs; *aromatase inhibitors*) (cuadro 63-1).

CUADRO 63-1

Usos clínicos de los antiestrógenos en cáncer mamario con positividad de receptores de estrógeno (ER^+).

	SITUACIÓN CLÍNICA			
FÁRMACO	ADYUVANTE Premenopáusicas	ADYUVANTE Posmenopáusicas	METASTÁSICOS Premenopáusicas	METASTÁSICOS Posmenopáusicas
Tamoxifeno	Sí (5 años)	Sí (antes de AI durante 2 a 5 años)	Sí	Sí
Fulvestrant	No	No	No	Sí (PD con sujeto que recibe TAM o AI)
Anastrozol	No	Sí (Hormonoterapia "protocolaria" o después de TAM)	No	Sí
Letrozol	No	Sí (Hormonoterapia "protocolaria" o después de TAM)	No	Sí
Exemestano	No	Sí (Hormonoterapia "protocolaria" o después de TAM)	No	Sí
Toremifeno	No	Sí	No	Sí

Abreviaturas: AI, inhibidor de aromatasa; PD, enfermedad progresiva; TAM, tamoxifeno; ER, receptor de estrógeno.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Los SERM se unen a ER y ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos según el órgano específico. El citrato de tamoxifeno es el fármaco antiestrogénico más estudiado contra el cáncer mamario. Sin embargo, dicho producto también posee efectos agonistas estrogénicos en tejidos extramamarios, lo cual influye en el índice terapéutico global del medicamento. En consecuencia, se han obtenido algunos compuestos antiestrogénicos nuevos que entre sus ventajas muestran una mayor eficacia y menores efectos tóxicos en comparación con el tamoxifeno. Tales antiestrógenos nuevos se dividen en análogos del tamoxifeno (como el toromifeno, el droloxifeno y el idoxifeno), compuestos de "anillo fijo" (como el raloxifeno, el lasofoxifeno, el arzoxifeno, el miproxifeno, el levormeloxifeno, EM652) y los SERD (como el fulvestrant, SR16234 y ZK 191703, estos últimos llamados también "antiestrógenos puros").

TAMOXIFENO

El tamoxifeno fue obtenido como anticonceptivo oral, pero se observó que inducía la ovulación y generaba efectos antiproliferativos en líneas celulares del cáncer mamario estrógeno-dependiente. El fármaco se administra para evitar el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, como tratamiento posoperatorio del cáncer mamario en etapa inicial y para tratar el cáncer mencionado en fase avanzada. También evita que aparezca el cáncer en tal glándula en mujeres expuestas a alto riesgo, con base en antecedentes familiares fuertes, alteraciones mamarias previas no malignas o herencia de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

Mecanismo de acción. El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de la unión de estradiol al receptor del mismo nombre. Se conocen dos subtipos de receptores de estradiol: ERα y ERβ que muestran diferentes distribuciones tisulares y pueden presentar homodimerización o heterodimerización. La unión del estradiol y SERM a los sitios de unión de estrógeno en los receptores del mismo nombre desencadena un cambio de la conformación de tales receptores, disociación de los receptores de las proteínas de choque térmico e inhibición de la dimerización del receptor. Este último fenómeno (dimerización) facilita la unión del ER a elementos específicos de respuesta estrogénica al DNA (ERE; *estrogen-response elements*) en la cercanía de los genes regulados por estrógeno. Las proteínas correguladoras interactúan con el receptor para intervenir como correpresoras o coactivadoras de la expresión génica. Es posible que diferencias en la distribución tisular de los subtipos de ER, la función de las proteínas correguladoras y los diversos factores de activación transcripcional, expliquen la variabilidad de la respuesta al tamoxifeno en mujeres que poseen receptores de estrógeno en su cáncer mamario (positividad o ER^+) y explique también sus actividades como agonista y antagonista en tejidos no cancerosos. Otros tejidos que presentan efectos agonistas del tamoxifeno comprenden el endometrio [hipertrofia endometrial, expulsión de sangre por vagina (menorragia) y cáncer endometrial], el sistema de coagulación (tromboembolia), el metabolismo de huesos (incremento de la densidad de minerales en hueso [BMD; *bone mineral density*]), el hígado (el tamoxifeno disminuye los niveles totales de colesterol sérico, de colesterol de lipoproteína de baja densidad y las lipoproteínas, y aumenta el nivel de apolipoproteína A-I).

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El tamoxifeno es absorbido fácilmente después de su consumo oral y alcanza concentraciones máximas cuantificables después de 3 a 7 h y concentraciones de equilibrio entre las cuatro a seis semanas. El metabolismo del fármaco es complejo y en él intervienen principalmente CYP 3A4/5 y 2D6 en la formación del *N*-desmetiltamoxifeno y CYP2D6 para formar 4-hidroxitamoxifeno, un metabolito más potente (figura 63-1). Más adelante los dos metabolitos son transformados en 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno que conserva la reactividad por el receptor de estrógeno. El fármaco original tiene una semivida original de siete días. Son significativamente mayores las semividas de *N*-desmetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno (14 días). Después de la circulación enterohepática se excretan en las heces los glucurónidos y otros metabolitos. En la orina es muy poca la excreción de tales sustancias.

Usos terapéuticos. En Estados Unidos, la dosis usual del tamoxifeno ingerido es de 20 mg una vez al día. El fármaco se utiliza en la endocrinoterapia de mujeres cuyo cáncer mamario metastásico posee receptores de estrógeno (ER^+) o después de la extirpación primaria del tumor como tratamiento posquirúrgico. Para el tratamiento de premenopáusicas se administra tamoxifeno por cinco años o en posmenopáusicas durante dos años, para seguir con un inhibidor de aromatasa. En mujeres con riesgo grande de recidiva después de la quimioterapia posquirúrgica se puede introducir el tamoxifeno. Este fármaco se utiliza en premenopáusicas con tumores que poseen receptores de estrógeno (ER^+). Estrategias antiestrogénicas alternativas o adicionales en posmenopáusicas incluyen la ovariectomía o la administración de análogos de gonadorelina (hormona liberadora de gonadotropina). La combinación de tamoxifeno y un análogo de gonadorelina (GnRH) en premenopáusicas (para aminorar los niveles altos de estrógeno que son consecuencia de los efectos del tamoxifeno en el eje gónadas-hipófisis) genera índices mejores de resultados y una mejoría en la supervivencia global, que el uso de uno u otros fármacos por separado. También se ha demostrado la eficacia del tamoxifeno (disminución de 40 a 50% en la incidencia de tumores) en investigaciones iniciales para evitar el cáncer mamario en mujeres expuestas a un mayor riesgo. El tamoxifeno solamente disminuye los tumores que poseen receptores de estrógeno (ER^+) sin afectar los tumores sin dichos receptores (ER^-), característica que contribuye de forma desproporcionada a la mortalidad por cáncer de mama.

Toxicidad. Las reacciones secundarias más comunes al tamoxifeno incluyen síntomas vasomotores (bochornos), atrofia del epitelio vaginal, alopecia, náuseas y vómitos. Aparecen irregularidades menstruales, expulsión de sangre y

secreciones por la vagina, prurito vulvar y dermatitis con intensidad creciente en las posmenopáusicas. El tamoxifeno también aumenta la incidencia de cáncer endometrial, particularmente en posmenopáusicas que reciben 20 mg/día durante ≥ 2 años. El fármaco en cuestión agrava el riesgo de problemas tromboembólicos agudos que aumentan conforme lo hace la edad de la paciente y también en el periodo perioperatorio. En consecuencia, suele recomendarse la interrupción del uso de tamoxifeno antes de una cirugía planeada. El medicamento en cuestión ocasiona depósitos en la retina, disminución de la agudeza visual y cataratas, si bien la frecuencia de dichos cambios es más grande en personas que reciben dosis grandes del fármaco.

Resistencia al tamoxifeno. A menudo surge resistencia inicial o adquirida al tamoxifeno. Se necesita la enzima CYP2D6 para transformar al tamoxifeno en su metabolito activo endoxifeno (figura 63-1). Los polimorfismos de CYP2D6 que aminoran la actividad de dicha enzima originan menores niveles plasmáticos de los metabolitos potentes 4-OH tamoxifeno y endoxifeno, lo que conlleva a mayores riesgos de recidiva de la enfermedad y una menor incidencia de bochornos. También se ha dicho que en la resistencia al tamoxifeno intervienen la "interconexión" entre las vías de ER y HER2/Neu. Se ha identificado al producto génico de PAX2 como mediador crucial en la represión de ErbB2 (a nivel del receptor de estrógenos) por parte del tamoxifeno. Las interacciones por PAX2 y el coactivador AIB-1/SRC-3 de ER son las que rigen las respuestas al tamoxifeno en células de cáncer mamario.

TOREMIFENO

El toremifeno es un derivado trifeniletilénico del tamoxifeno y posee un perfil farmacológico similar. Dicho fármaco está indicado para tratar el cáncer mamario en mujeres con tumores que tienen el receptor de estrógeno (ER^+) o un estado desconocido en cuanto a receptores.

SUSTRACTORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO (SERD)

Los SERD (*selective estrogen receptor downregulators*) también llamados "antiestrógenos puros" incluyen al fulvestrant y diversos agentes en etapa experimental (RU 58668, SR 16234, ZD 164384 y ZK 191703). Los fármacos de esta categoría, a diferencia de los SERM no tienen actividad agonista estrogénica alguna.

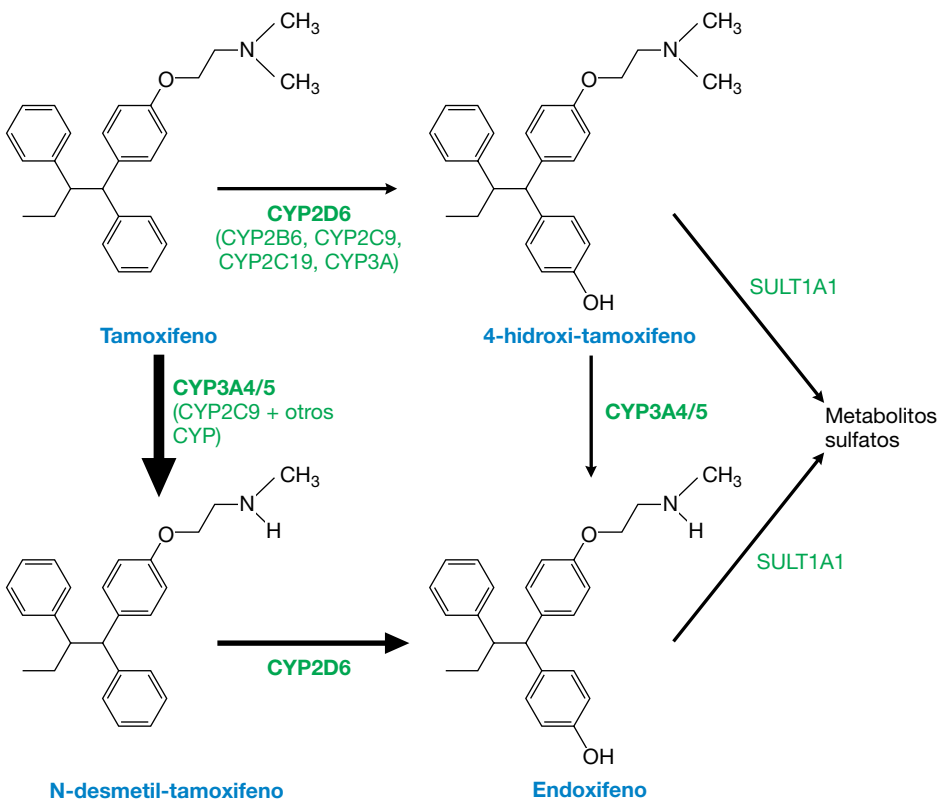


Figura 63-1 *Tamoxifeno y sus metabolitos.*

FULVESTRANT

El fulvestrant ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar a posmenopáusicas que tienen el receptor estrogénico en el cáncer mamario metastásico y que ha avanzado incluso con el uso de tamoxifeno.

Mecanismo de acción. El fulvestrant es un antiestrógeno esteroideo que se une al ER con una afinidad que rebasa en más de 100 veces la del tamoxifeno. El fármaco inhibe la unión de estrógeno, pero también altera la estructura del receptor al grado de que éste queda "preparado" para la degradación por el proteasoma. El fulvestrant también puede inhibir la dimerización del receptor. A diferencia del tamoxifeno que estabiliza o incluso aumenta la expresión de ER, el fulvestrant disminuye el número de moléculas de dicho receptor en las células; como consecuencia de esta sustracción de receptores, el fármaco anula la transcripción de genes estrógeno-dependientes mediada por ER.

Absorción, distribución, metabolismo, excreción y posología. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un lapso de siete días, aproximadamente, después de la administración intramuscular del fulvestrant y persisten más de un mes. La semivida plasmática del producto se acerca a más de 40 días. Después de tres a seis inyecciones mensuales se alcanzan concentraciones en equilibrio dinámico. Se identifica distribución rápida y fijación extensa a proteínas de dicho medicamento fuertemente lipófilo. El fulvestrant es metabolizado por varias vías similares a las que intervienen en el metabolismo de esteroides (oxidación, hidroxilación aromática y conjugación). Al parecer CYP3A4 es la única isoenzima de CYP que participa en el metabolismo de este antiestrógeno. Los supuestos metabolitos no poseen actividad estrogénica y solamente el compuesto 17-ceto muestra cierto grado de actividad antiestrogénica (cerca de 22% de la del fulvestrant). Menos de 1% del fármaco original es excretado intacto en la orina.

Las dosis aprobadas del fulvestrant son de 250 mg en aplicación intramuscular cada mes. Se necesitan de tres a seis meses para que el fármaco alcance niveles de equilibrio dinámico con la aplicación de una dosis mensual, razón por la cual se han estudiado otros regímenes. Con un régimen de dosis inicial de 500 mg en el día cero, 250 mg en los días 14 y 28, para seguir con 250 mg cada mes, se obtienen las concentraciones máximas en plasma del medicamento, en promedio, 12 días después de haber aplicado la primera dosis, y tales niveles se conservan a partir de esa fecha.

Usos terapéuticos. El fulvestrant se utiliza en posmenopáusicas como antiestrógeno en el cáncer mamario metastásico que tiene receptores hormonales (ER^+) después de evolucionar con el tratamiento antiestrogénico de primera línea como sería el tamoxifeno. El fulvestrant tiene, como mínimo, eficacia en esta situación, como la tiene el anastrosol, AI de tercera generación.

Toxicidad y efectos secundarios. Por lo regular el fulvestrant es tolerado satisfactoriamente y sus principales efectos secundarios son náuseas, astenia, dolor, vasodilatación (bochornos) y cefaleas. El riesgo de reacciones en el sitio de aplicación de la inyección que se observa en cerca de 7% de los pacientes aminora al introducir la solución lentamente. En sujetos resistentes al tamoxifeno, el anastrosol y el fulvestrant producen índices de resultados equivalentes en la calidad de vida.

INHIBIDORES DE AROMATASA

La aromatasa convierte los andrógenos en estrógenos (p. ej., androstenediona en estrona). Los inhibidores de dicha enzima (AI; *aromatase inhibitors*; figura 63-2) bloquean la actividad enzimática y aminoran la producción de estrógenos. En la actualidad se considera que los AI constituyen la norma asistencial para el tratamiento complementario de posmenopáusicas con cáncer de mama que posee receptores hormonales (receptor hormonal-positivo) como tratamiento inicial o en forma seriada después del tamoxifeno.

La aromatasa (CYP19A1) es la encargada de convertir los andrógenos suprarrenales y la androstenediona y la testosterona gonadales en estrógenos, estriona (E1) y estradiol (E2), respectivamente (figuras 63-2 y 63-3). En las posmenopáusicas dicha conversión constituye la fuente primaria de estrógenos circulantes, en tanto que la producción de estos últimos en las premenopáusicas está a cargo predominantemente por los ovarios. En las posmenopáusicas los AI suprimen gran parte de la actividad de aromatasa periférica y origina la privación profunda de estrógenos. Se ha clasificado a los AI en productos de primera, segunda y tercera generaciones. Además, se les clasifica todavía más en AI de tipo 1 (tipo esteroideo) o tipo 2 (no esteroideo), según su estructura y mecanismo de acción. Los inhibidores de tipo 1 son análogos esteroideos de la androstenediona (figura 63-2) que se unen de manera covalente e irreversible al mismo sitio de la molécula de aromatasa. Por esa razón, suelen conocerse como inactivadores de la aromatasa. Los inhibidores de tipo 2 no son esteroideos y se unen de manera reversible al grupo hem de la enzima y generan inhibición reversible.

TERCERA GENERACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de tercera generación incluyen *exemestano*, agente esteroideo de tipo 1 y *anastrozol* y *letrozol*, imidazólicos no esteroideos de tipo 2. Los AI de tercera generación se usan como parte del tratamiento del cáncer mamario inicial y en fase avanzada en las posmenopáusicas.

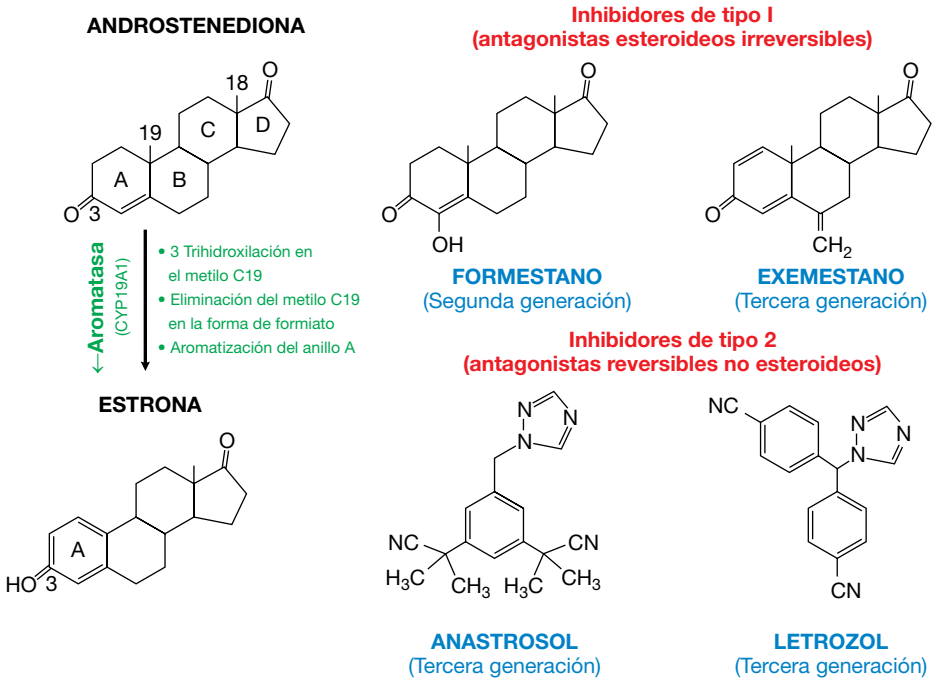


Figura 63-2 *Aromatasa y sus inhibidores.* La aromatasa trihidroxila el grupo metilo en la posición C19, lo elimina en la forma de formiato y aromatiza el anillo A del sustrato androgénico. Los inhibidores de aromatasa de tipo 1 son análogos esteroideos de la androstenediona que se unen en forma covalente e irreversible con el sitio del sustrato esteroideo en la enzima y se conocen como inactivadores de aromatasa. Los inhibidores de tipo 2 son fármacos no esteroideos, que se unen de manera reversible al grupo hem de la enzima y producen inhibición reversible.

ANASTROZOL

El anastrozol es un AI triazólico potente y selectivo. A semejanza del letrozol, se une en forma competitiva y específica con el hem de CYP19. La dosis de 1 mg de anastrozol administrada una vez al día durante 28 días disminuye 96.7% la aromatización total de andrógenos corporales. El anastrozol también aminora la aromatización en grandes tumores mamarios que poseen receptores de estrógeno (ER^+).

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Una vez ingerido el anastrozol se absorbe rápidamente. El estado de equilibrio dinámico se alcanza después de siete días de dosis repetidas. El fármaco es metabolizado por *N*-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. El principal metabolito del anastrozol es un triazol. Menos de 10% del fármaco es excretado en la forma original no metabolizada. La principal vía de excreción es a través del hígado y las vías biliares. La semivida de eliminación se acerca a 50 h. La farmacocinética del anastrozol que puede ser alterada por interacciones medicamentosas a través del sistema CYP no es modificada por la administración conjunta de tamoxifeno o cimetidina.

Usos terapéuticos. El anastrozol en dosis de 1 mg ingerida una vez al día, ha sido aprobado en Estados Unidos para la hormonoterapia complementaria protocolaria en posmenopáusicas con cáncer mamario en etapa incipiente y como tratamiento del cáncer mamario avanzado. En el primer caso, es decir, la fase incipiente del cáncer, el anastrozol es mucho más eficaz que el tamoxifeno para retrasar el lapso hasta la reaparición del tumor y disminuir las posibilidades que en el seno contrario aparezca un tumor primario. En cáncer mamario avanzado las posmenopáusicas con evolución de la enfermedad mientras tomaban tamoxifeno mostraron una ventaja de una supervivencia estadísticamente significativa con 1 mg de anastrozol/día en comparación con 40 mg de acetato de megestrol cuatro veces al día. En las mujeres con metástasis de cáncer mamario que poseían receptores de estrógeno o de progesterona (ER^+ o PR^+), el anastrozol generó una ventaja estadísticamente significativa en comparación con tamoxifeno en la mediana del tiempo hasta la evolución de la enfermedad.

Efectos adversos y toxicidad. El anastrozol, en comparación con el tamoxifeno, se ha vinculado con una incidencia significativamente menor de expulsión de sangre y secreciones por vagina, bochornos, cáncer endometrial, trastornos cerebrovasculares isquémicos, problemas tromboembólicos venosos y trombosis venosa profunda, incluida embolia

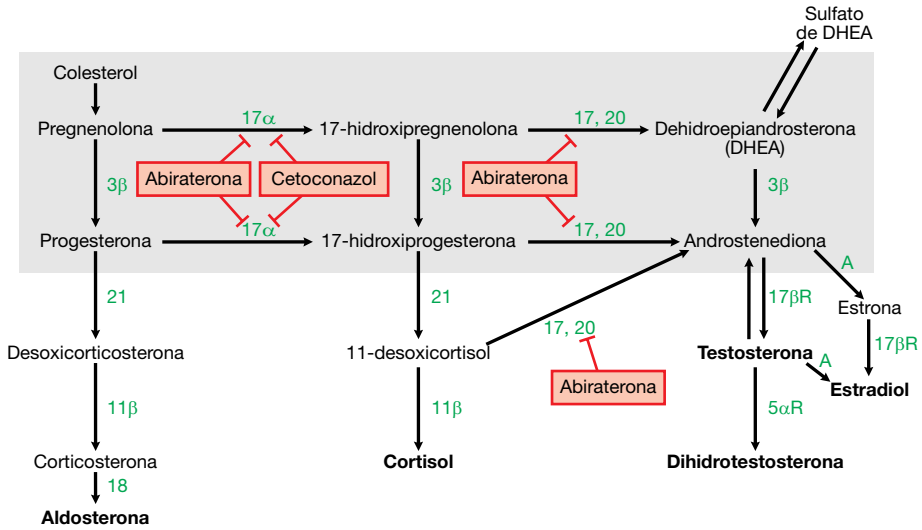


Figura 63-3 *Vías de síntesis de esteroides.* Las zonas sombreadas contienen las vías utilizadas por las glándulas suprarrenales y las gónadas. Las enzimas son señaladas en *verde;* los inhibidores en *rojo*. Abreviaturas: A, aromatasa; 3β, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5αR, 5α-reductasa; 11β, 11β-hidroxilasa; 17, 20, C-17, 20-liasa (también conocida como CYP17); 17α, 17α-hidroxilasa (CYP17); 17βR, 17β-reductasa; 18, aldosterona sintasa; 21, 21-hidroxilasa.

pulmonar. El anastrozol ha sido vinculado con una mayor incidencia de trastornos osteomusculares y fracturas, que el tamoxifeno. En la enfermedad avanzada el fármaco es tolerado satisfactoriamente al igual que el megestrol, y ocasiona menor incremento ponderal. La depleción de estrógeno causada por el anastrozol y otros AI ha generado la preocupación por el problema de pérdida ósea. En comparación con el tamoxifeno, el tratamiento con anastrozol hace que la disminución de la masa ósea sea significativamente menor en la columna lumbar y total de la cadera. Los bisfosfonatos impiden la pérdida ósea inducida por AI en posmenopáusicas.

LETROZOL

El letrozol es un producto aprobado para hormonoterapia complementaria protocolaria en posmenopáusicas con cáncer mamario incipiente y con el tratamiento del mismo cáncer pero en etapa avanzada. En posmenopaúsicas con cáncer primario de la mama el letrozol inhibe 99% la aromatización de estrógeno y reduce la aromatización local en el interior de los tumores. El fármaco no ejerce efecto significativo alguno en la síntesis de esteroides suprarrenales ni hormona tiroidea, ni altera las concentraciones de otras hormonas. El letrozol también aminora los marcadores celulares de proliferación en grado mayor que el tamoxifeno en tumores humanos estrógeno-dependientes que expresan excesivamente HER1 y HER2/neu.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de ingerido el letrozol se absorbe rápidamente y su biodisponibilidad es de 99.9%. Después de dos a seis semanas del tratamiento se alcanzan las concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico. Después del metabolismo por intervención de CYP2A6 y CYP3A4 el letrozol es eliminado en la forma de un metabolito inactivo principalmente por los riñones, con una semivida cercana a 41 horas.

Usos terapéuticos. La dosis usual del letrozol es de 2.5 mg ingeridos una vez al día. En cáncer mamario incipiente, la endocrinoterapia complementaria "de extensión" con letrozol (más allá del periodo quinquenal corriente a base de tamoxifeno) mejora la supervivencia sin la enfermedad, en comparación con el placebo y también prolonga la supervivencia global en el subgrupo de mujeres que tienen afectación de ganglios axilares. Aún más, el letrozol en el esquema protocolario es significativamente más eficaz que el tamoxifeno también protocolario, en términos del lapso que media hasta la recidiva tumoral y las posibilidades de que en el lado contrario aparezca un tumor primario. En cáncer mamario avanzado el letrozol es mejor que el tamoxifeno como tratamiento de primera línea; el lapso hasta la evolución de la enfermedad es significativamente más largo y son mucho mayores con el letrozol los índices de respuesta objetiva, pero la mediana de supervivencia global es similar entre uno y otro grupo. Como fármaco de segunda línea contra el cáncer mamario avanzado que ha evolucionado a pesar de recibir tamoxifeno o después de ovariectomía, el letrozol posee eficacia igual a la del anastrozol y similar o mejor que la del megestrol.

Efectos secundarios y toxicidad. El letrozol es tolerado satisfactoriamente y las reacciones secundarias al tratamiento más frecuentes son bochornos, náuseas y adelgazamiento del cabello. En la investigación del tratamiento complementario "extendido" las reacciones secundarias fueron bochornos, artralgias, mialgias y artritis. El letrozol mostró una

incidencia global pequeña de efectos secundarios cardiovasculares. En comparación con el tamoxifeno, el uso de letrozol de forma protocolaria originó un número significativamente mayor de fracturas clínicas. En las posmenopáusicas los bisfosfonatos impidieron la pérdida ósea inducida por letrozol.

EXEMESTANO

El exemestano es un análogo ingerible más potente de la androstenediona, sustrato natural de la aromatasa, y disminuye los niveles de estrógeno con mayor eficacia que su antecesor, el formestano. El exemestano inactiva de manera irreversible la aromatasa y es un "sustrato suicida". Dosis de 25 mg/día inhiben 98% de la actividad de la aromatasa y aminoran, en promedio, 90% de los niveles de estrona y estradiol plasmático en menopáusicas.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Se absorbe con rapidez del tubo digestivo y su absorción aumenta 40% después de una comida con abundante grasa. El fármaco tiene una semivida terminal cercana a 24 h. Es metabolizado extensamente en el hígado para generar al final metabolitos inactivos. Uno de estos últimos, el 17-hidroxiexemestano, posee débil actividad androgénica que pudiera contribuir a su actividad antitumoral. Los metabolitos activos son excretados por la orina, pero no se recomienda hacer ajustes de dosis del fármaco en personas con disfunción renal.

Usos terapéuticos. A razón de 25 mg administrados por vía oral una vez al día ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar la evolución de la enfermedad en posmenopáusicas que completaron dos a tres años de tamoxifeno como producto complementario o posoperatorio [con base en una investigación clínica en mujeres que tenían receptores de estrógeno (ER^+) en el cáncer mamario]. En el cáncer avanzado de dicha glándula el exemestano mejora el lapso hasta la evolución de la enfermedad, en comparación con el tamoxifeno como fármaco de primera línea. En una investigación de fase III en que se comparó con el megestrol en mujeres cuya enfermedad evolucionó a pesar de recibir previamente antiestrógenos, las mujeres que recibieron exemestano tuvieron un índice similar de respuesta, pero una mejoría en el lapso hasta la evolución de la enfermedad y en el tiempo que medió hasta la ineficacia del tratamiento, y una supervivencia más duradera en comparación con las que recibieron sólo acetato de megestrol.

Toxicidad clínica. En términos generales, el exemestano es tolerado satisfactoriamente. Pocas veces las pacientes interrumpen su uso a causa de efectos tóxicos (2.8%). Se han notificado reacciones como bochornos, náuseas, fatiga, hiperhidrosis, edema periférico e hiperfagia. El exemestano, en comparación con el tamoxifeno en cáncer mamario incipiente, originó con mayor frecuencia artralgias y diarrea, pero con menor frecuencia expulsión de sangre por vagina y calambres musculares. Con el fármaco en cuestión fueron más comunes perturbaciones visuales y fracturas clínicas.

HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Los andrógenos estimulan el crecimiento de las células prostáticas normales y también el de las cancerosas. El tratamiento de privación de andrógenos (ADT; *androgen deprivation therapy*) es el elemento básico del tratamiento en varones con cáncer prostático avanzado.

El cáncer localizado de próstata suele ser curable con cirugía o radioterapia. Sin embargo, al aparecer metástasis a distancia el tratamiento primario es la hormonoterapia. ADT es el tratamiento corriente de primera línea y se logra por medio de castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o médica (por medio de agonistas o antagonistas de gonadorelina [GnRN; *gonadotropin-releasing hormone*). Otras estrategias hormonoterápicas se utilizan como recursos de segunda línea e incluyen antiandrógenos, estrógenos e inhibidores de esteroidogénesis. El tratamiento de privación de andrógeno (ADT) no es curativo. Alivia los síntomas surgidos por el cáncer y normaliza el antígeno prostatoespecífico sérico (PSA; *prostate-specific antigen*) en > 90% de los pacientes. Con ADT se obtienen importantes beneficios en la calidad de la vida que incluyen disminución del dolor óseo y disminución de los índices de fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y obstrucción ureteral. Prolonga también la supervivencia.

La duración de la respuesta a ADT en el caso de varones con metástasis es variable, pero de manera típica dura de 14 a 20 meses. La evolución del trastorno a pesar de recurrir a ADT denota que se llegó a un estado resistente a la castración. A pesar de los niveles de castración observados con la testosterona, la síntesis residual de andrógeno (DHEA, *dehidroepiandrosterona*) por parte de las suprarrenales puede permitir la proliferación ininterrumpida de células cancerosas de la próstata, impulsada por andrógenos. Por consiguiente, los antiandrógenos (que en forma competitiva se unen al receptor de andrógeno [AR; *androgen receptors*], inhibidores de la esteroidogénesis (como el cetoconazol) y los andrógenos, se utilizan a menudo como fármacos de segunda línea. A diferencia de la respuesta a ADT, sólo un corto número de enfermos presentan alivio sintomático o regresión tumoral cuando reciben fármacos hormonales secundarios. Cuando los pacientes se tornan resistentes a nuevas hormonoterapias se considera que la enfermedad llegó a un nivel androgenoindependiente. En esos enfermos la siguiente opción terapéutica es la quimioterapia con citotóxicos; con docetaxel se logra un beneficio probado en la sobrevida, con una supervivencia global promedio de 18 meses.

Entre los efectos secundarios frecuentes de la privación de andrógenos están hiperemia vasomotora, pérdida del apetito sexual (libido), impotencia, ginecomastia, fatiga, anemia, incremento ponderal, menor sensibilidad a la insu-

lina, alteración de los perfiles de lípidos, osteoporosis y fracturas, y pérdida de la masa muscular. ADT se acompaña de un mayor riesgo de diabetes y cardiopatía coronaria. Sin embargo, en los análisis retrospectivos no se ha identificado un incremento de gran magnitud en la mortalidad cardiovascular causada por agonistas de GnRH. Los problemas propios del esqueleto causados por ADT pueden ser mitigados con bisfosfonatos como el ácido zoledrónico o inhibidores de la activación de osteoclastos como el denosumab. Cuando se compararon con los agonistas de GnRH, los antiandrógenos ocasionaron más casos de ginecomastia, mastodinia y hepatotoxicidad, pero un número menor de casos de hiperemia vasomotora y pérdida de BMD. Los estrógenos originan un estado de hipercoagulación e incrementan la cifra de mortalidad cardiovascular en varones con cáncer prostático y han dejado de ser opciones terapéuticas corrientes.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE GONADORELINA

La forma más común de ADT entraña la supresión química de la hipófisis con agonistas de gonadorelina (GNRH). Los análogos sintéticos de dicha hormona (cuadro 63-2) muestran mayor afinidad por receptores y menor susceptibilidad a la degradación enzimática que las moléculas naturales de GnRH y tienen una potencia 100 veces mayor. Se cuenta con algunos preparados de larga acción en dosis aprobadas para administrar durante tres, cuatro y seis meses.

Los agonistas de GnRH se unen a los receptores correspondientes (de dicha hormona) en las células gonadotrópicas hipofisarias y hacen que se liberen inicialmente las hormonas luteinizante y foliculoestimulante (LH y FSH; *luteinizing hormone y follicle-stimulating hormone*) y con ello aumenta la producción de testosterona por parte de las células de Leydig del testículo. Después de una semana de administración, aproximadamente, disminuye el número de receptores de GnRH en las células productoras de gonadotropina y con ello aminora la respuesta hipofisaria. La disminución sérica de la concentración de LH hace que disminuya la producción de testosterona hasta los niveles propios de los castrados, en término de tres a cuatro semanas del primer tratamiento. Tratamientos ulteriores hacen que dicha hormona persista en los niveles comentados (de castrados).

Durante el incremento transitorio de LH el aumento resultante en el nivel de testosterona puede inducir la estimulación aguda de la proliferación del cáncer prostático y una "exacerbación" de síntomas nacidos de depósitos metastásicos. Los varones pueden percibir una intensificación del dolor óseo o mostrar síntomas obstructivos de la vejiga que duren dos a tres semanas. El fenómeno de exacerbación puede ser antagonizado de manera eficaz por la administración coincidente de antiandrógenos ingeribles, durante dos a cuatro semanas, estrategia que puede inhibir la acción de los mayores niveles séricos de testosterona. El antagonista de GnRH, además de evitar la exacerbación inicial, no brinda ventaja neta en comparación con los agonistas de la misma hormona. El degarelix, antagonista de GnRH, no ocasiona reacciones alérgicas a nivel general y en Estados Unidos ha sido aprobado para tratar el cáncer de próstata.

El bloqueo combinado de andrógeno (CAB; *combined androgen blockade*) obliga a la administración de ADT con un antiandrógeno. La ventaja teórica es que el agonista de GnRH agotará la reserva de andrógenos testiculares y el componente antiandrogénico competirá a nivel del receptor con los andrógenos residuales sintetizados por las glándulas suprarrenales. Con CAB se obtiene anulación máxima de la estimulación androgénica. Datos de algunas investigaciones sugieren que se obtiene beneficio en la supervivencia quinquenal con el bloqueo mencionado (CAB), pero no en fechas más tempranas. La toxicidad y los costos que acompañan a CAB son mayores que los que corresponden a ADT solo.

ANTIANDRÓGENOS

Los antiandrógenos se unen a AR e inhiben en forma competitiva la unión de testosterona y de dihidrotestosterona. A diferencia de la castración, la administración de antiandrógenos no aminora la producción de LH; por esta razón, los niveles de testosterona son normales o incluso mayores. Los varones tratados con antiandrógenos solamente (monoterapia) conservan algún grado de potencia y apetito sexuales y no tienen el mismo espectro de efectos secundarios que surgen con la castración. En la actualidad los antiandrógenos solos no están indicados como recurso de primera línea para varones con cáncer prostático avanzado. Dichos fármacos se utilizan más a menudo en la práctica clínica como hormonoterapia secundaria o en casos de CAB.

MECANISMO DE ACCIÓN DE ANTIANDRÓGENOS NO ESTEROIDEOS. Los fármacos de esta categoría se ingieren e inhiben la unión con ligandos y la traslocación de AR como fenómeno ulterior, del citoplasma al núcleo.

ANTIANDRÓGENOS ASEQUIBLES. Los antiandrógenos se han clasificado como esteroideos, que incluyen la ciproterona y el megestrol, o no esteroideos como la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida. La ciproterona se acompaña de efectos tóxicos en el hígado y su eficacia es menor que la de otras formas de ADT. Dicho fármaco no se obtiene en Estados Unidos. En dicho país, la bicalutamida o la flutamida no han sido aprobados como fármacos únicos (monoterapia) en dosis alguna, para tratar el cáncer de próstata.

Flutamida. El fármaco en cuestión se administra en una dosis de 250 mg cada 8 h. Su semivida es de 5 h; su metabolito principal, que es la hidroxiflutamida, es biológicamente activa. Entre las reacciones secundarias frecuentes están diarrea e hipersensibilidad de las tetillas y pezones. Con menor frecuencia surgen náuseas, vómitos y hepatotoxicidad.

CUADRO 63-2

Estructuras de GnRH y análogos decapéptidos de GnRH.

RESIDUO AMINOÁCIDO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	PRESENTACIÓN
Agonistas											
GnRH	PyroGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH_2	
Leuprolida	_____					D-Leu	_____		Pro-NHEt		IM, SC, absorción lenta
Buserelina	_____					D-Ser(tBu)	_____		Pro-NHEt		SC, IN
Nafarelina	_____					D-Nal	_____			Gly-NH_2	IN
Deslorelina (no es asequible en Estados Unidos de Norteamérica)	_____					D-Trp	_____		Pro-NHEt		SC, IM, absorción lenta
Histrelina	_____					D-His (ImBzl)	_____		Pro-NHEt		SC, absorción lenta
Triptorelina	_____					D-Trp	_____			Gly-NH_2	IM, absorción lenta
Goserelina	_____					D-Ser(tBu)	_____			AzGly-NH_2	implante SC
Antagonistas											
Cetrorelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	_____		D-Cit	_____			D-Ala-NH_2	SC
Ganirelix (no asequible en Estados Unidos de Norteamérica)	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	_____		D-hArg$(Et)_2$	_____	D-hArg$(Et)_2$	_____	D-Ala-NH_2	SC
Abarelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	_____	Tyr(N-Me)	D-Asn	_____	Lys(iPr)	_____	D-Ala-NH_2	SC absorción lenta
Degarelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	_____	4Aph HO	4Aph (Cbm)	_____	I lys	_____	D-Ala-NH_2	SC

La línea (_____) denota la identidad con aminoácidos del compuesto original, GnRH (gonadorelina).
Abreviaturas: Ac, acetilo; NHet, N-etilamida; tBu, t butilo; D-Nal, 3-(2-naftil)-D-alanilo; ImBzl, imidobenzilo; Cpa, clorofenilalanilo; Pal, 3-piridilalanilo; AzGly, azaglicilo; hArg$(Et)^2$, etilhomoarginina 4Aph (Cbm), 4-acetil fenilalanina (carbamoilo); I, imido; IV, intravenoso; SC, subcutáneo, IN, intranasal; IM, intramuscular.

Bicalutamida. La bicalutamida se ingiere una vez al día en dosis de 50 mg/día, cuando se administra junto con un agonista de GnRH; su semivida es de cinco a seis días. Los dos enantiómeros de la bicalutamida experimentan glucuronidación lo que los convierte en metabolitos inactivos, y los compuestos originales y los metabolitos se eliminan por la bilis y la orina. La semivida de eliminación de la bicalutamida aumenta en casos de insuficiencia hepática grave, pero no cambia si hay insuficiencia renal. El fármaco es tolerado satisfactoriamente en dosis grandes. Los resultados de la administración diaria del fármaco son significativamente inferiores, que los de la castración quirúrgica o médica.

Nilutamida. La nilutamida es un antiandrógeno de la segunda generación que se ingiere una vez al día a razón de 150 mg/día. Su semivida de eliminación es de 45 h y el metabolismo genera cinco productos, todos excretados por la orina. Entre los efectos secundarios frecuentes están náusea leve, intolerancia a bebidas alcohólicas (5 a 20%) y disminución de la adaptación ocular a la oscuridad (25 a 40%); en contadas ocasiones aparece neumonitis intersticial. La nilutamida al parecer no brinda beneficio adicional respecto a los fármacos de la primera generación mencionados, y su perfil de toxicidad es el menos favorable.

ESTRÓGENOS

Los niveles grandes de estrógeno disminuyen los de testosterona hasta las concentraciones observadas en castrados, en cuestión de una a dos semanas, por medio de una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis. El estrógeno también puede competir con los andrógenos por los receptores de hormonas esteroideas, y en consecuencia, ejerce un efecto citotóxico en las células del cáncer prostático. El uso de estrógenos se acompaña de una mayor frecuencia de infartos del miocardio, accidentes cerebrovasculares, émbolos pulmonares y una mayor mortalidad, así como impotencia y letargo. Un beneficio es que los estrógenos impiden la pérdida ósea.

INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGÉNESIS

En el varón castrado, las señales dirigidas a AR, a pesar de los bajos niveles de esteroides, "apoyan" la persistente proliferación del cáncer de próstata. Las señales de AR pueden surgir por andrógenos producidos por fuentes no gonadales, mutaciones del gen de AR o amplificación de dicho gen. Entre las fuentes extragonadales de andrógenos están las glándulas suprarrenales y las propias células cancerosas de la próstata (figura 63-3). En los tejidos periféricos y en los tumores, la androstenediona generada por las glándulas suprarrenales es transformada en testosterona. La síntesis intratumoral *de novo* de andrógeno también puede aportar suficiente andrógeno para la proliferación celular inducida por AR. Por todo lo comentado, los inhibidores de la síntesis de andrógeno pueden ser útiles como tratamiento secundario para disminuir la emisión de señales de AR.

Cetoconazol. El cetoconazol es un antimicótico que también inhibe la esteroidogénesis testicular y suprarrenal al bloquear CYP, en particular CYP17 (17α-hidroxilasa). El antimicótico comentado se administra "fuera de las indicaciones oficiales" como una forma de hormonoterapia secundaria para aminorar la síntesis de andrógenos suprarrenales en el cáncer prostático resistente a la castración. La diarrea y los incrementos de signos hepáticos son factores que limitan su utilidad como hormonoterapia inicial; más adelante la poca colaboración del paciente aminora su eficacia. El cetoconazol se administra en dosis de 200 o 400 mg tres veces al día. Junto con él se emplea hidrocortisona (dosis de 400 mg) para compensar la inhibición de la esteroidogénesis suprarrenal. El itraconazol, compuesto similar, inhibe la activación de Smoothened (SMO), componente de la vía de señales Hedgehog (Hs), que es abiertamente activa en algunos cánceres. Por esa razón, los antimicóticos de esta categoría pueden actuar por medio de mecanismos diversos y ser útiles para tratar otros cánceres.

Abiraterona. La abiraterona es un inhibidor irreversible de la actividad de la 17α-hidroxilasa y de la C-17,20-liasa (CYP17) con potencia y selectividad mayores que el cetoconazol. En Estados Unidos se ha aprobado el profármaco acetato de abiraterona para utilizar con prednisona en casos de metástasis de cáncer prostático resistente a castración. La abiraterona, en administración continua, incrementa los niveles de ACTH y culmina en exceso de mineralocorticoides. La dosis ingerible recomendada del acetato de abiraterona es de 1 000 mg administrados una vez al día (con el sujeto en ayunas) con 5 mg de prednisona administrados dos veces al día. Entre los efectos secundarios se incluye hinchazón articular, hipocaliemia, bochornos, diarrea, tos, hipertensión, arritmias, poliaquiuria, dispepsia e infección de la zona alta de vías respiratorias.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

64 capítulo Farmacología ocular

El ojo es un órgano sensitivo especializado, relativamente aislado del acceso sistémico mediante las barreras hematorretiniana, hematoacuosa y hematovítrea. Como consecuencia, el ojo tiene algunas propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas inusuales.

ESTRUCTURAS EXTRAOCULARES

El ojo está protegido por los párpados y por la órbita, una cavidad ósea del cráneo que tiene múltiples fisuras y orificios que permiten el paso de nervios, músculos y vasos (figura 64-1). En la órbita, los tejidos conjuntivo (es decir, *cápsula de Tenon*) y adiposo, y seis músculos extraoculares sostienen y alinean los ojos para la visión. La región retrobulbar es la inmediata posterior al ojo (o *globo*). Es importante comprender la anatomía ocular y orbitaria para la administración periocular segura de fármacos, incluidos los aplicados por inyecciones subconjuntival, subtenoniana y retrobulbar.

La superficie externa de los párpados está cubierta por una capa delgada de piel; la superficie interna está recubierta con la parte palpebral de la conjuntiva, una mucosa vascularizada que se continúa con la conjuntiva bulbar. El espacio que forma el reflejo de las conjuntivas palpebral y bulbar se llama *fondo de saco*, situado en las porciones superior e inferior, detrás de los párpados superior e inferior, respectivamente. Los medicamentos tópicos casi siempre se colocan en el *fondo de saco inferior*.

El sistema lagrimal está formado por elementos glandulares secretores y ductales excretores (figura 64-2). El sistema secretor está compuesto por la *glándula lagrimal* principal, localizada en la parte temporal externa de la órbita, y las glándulas accesorias, situadas en la conjuntiva. La glándula lagrimal está inervada por el sistema nervioso autónomo (cuadro 64-1 y capítulo 8). La inervación parasimpática tiene relevancia clínica porque es posible que un paciente se queje de síntomas por xeroftalmia cuando toma medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos (capítulo 15), antihistamínicos (capítulo 32) y fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (capítulo 22).

Las lágrimas constituyen una barrera lubricante trilaminar que cubre la conjuntiva y la córnea. La capa anterior está compuesta por lípidos, sobre todo; la capa media es acuosa, producida por la glándula lagrimal principal y las accesorias y representa ~ 98% de la película lagrimal. La capa posterior, que es una mezcla de mucinas producidas por las células caliciformes de la conjuntiva, se encuentra adherida al epitelio corneal. Las lágrimas también contienen nutrientes, enzimas e inmunoglobulinas para mantener y proteger la córnea. El sistema de drenaje lagrimal comienza en los pequeños puntos situados en la cara media de los párpados superior e inferior (figura 64-2). Con el parpadeo, las lágrimas entran por los puntos y drenan a través de los canalículos, el saco lagrimal, el conducto nasolagrimal y luego a la nariz. La nariz está recubierta por un epitelio mucoso muy vascularizado; por consiguiente, los medicamentos tópicos que pasan por este sistema nasolagrimal tienen acceso directo a la circulación sistémica.

ESTRUCTURAS OCULARES

El ojo se divide en segmentos anterior y posterior (figura 64-3*A*). Las estructuras del segmento anterior incluyen la córnea, limbo, cámaras anterior y posterior, red trabecular, conducto de Schlemm, iris, cristalino, zónula y cuerpo ciliar. El segmento posterior incluye el humor vítreo, retina, coroides, esclerótica y nervio óptico.

SEGMENTO ANTERIOR

Córnea y acceso farmacológico. La córnea es un tejido transparente y avascular organizado en cinco capas (figura 64-3*B*). La capa epitelial hidrófoba tiene cinco a seis capas de células y representa una barrera importante a los materiales externos, incluidos fármacos. Las células epiteliales basales descansan sobre una membrana basal adyacente a la membrana de Bowman, una capa de fibras de colágena. El estroma representa ~ 90% del espesor corneal,

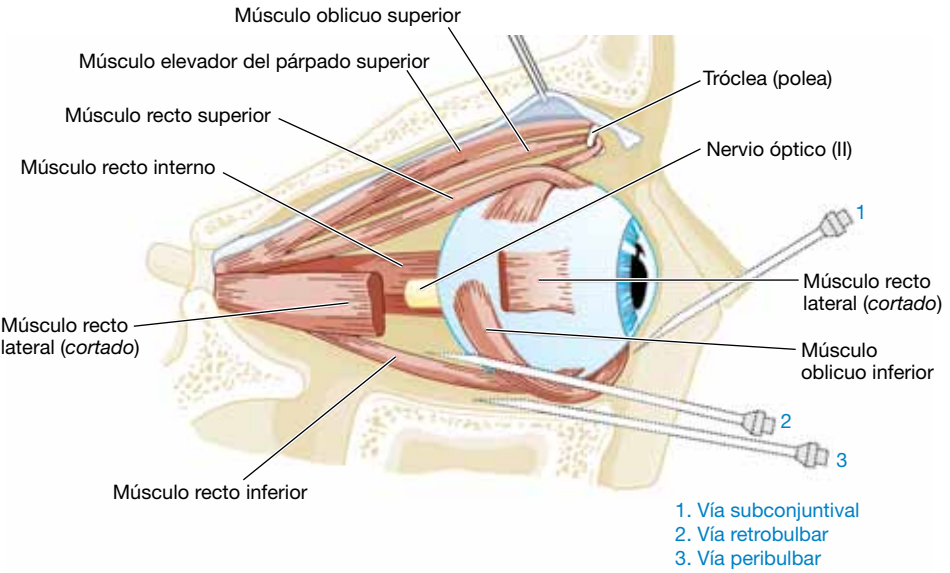


Figura-64-1 *Anatomía del globo en relación con la órbita y los párpados.* Se demuestran varias vías de aplicación de anestesia con las *vías de la aguja en azul.*

es una capa hidrófila organizada con láminas de colágena sintetizada por los queratinocitos. Debajo del estroma está la membrana de Descemet, que es la membrana basal del endotelio corneal. La capa más posterior es el endotelio, es una monocapa de células adheridas entre sí a través de uniones herméticas. Estas células mantienen la integridad corneal mediante procesos de transporte activo y sirven como barrera hidrófoba. Por tanto, para que se absorban fármacos a través de la córnea es necesario que penetren los dominios trilaminares hidrófobo-hidrófilo-hidrófobo de las distintas capas anatómicas.

En la periferia de la córnea y adyacente a la esclerótica existe una zona de transición (1 a 2 mm de ancho) llamada *limbo*. Las estructuras del limbo incluyen el epitelio conjuntival, que contiene células madre epiteliales corneales, la cápsula de Tenon, epiesclerótica, estroma corneoescleral, el conducto de Schlemm y la red trabecular (figura 64-3*B*). Los vasos sanguíneos del limbo, junto con las lágrimas, proporcionan nutrientes importantes y mecanismos

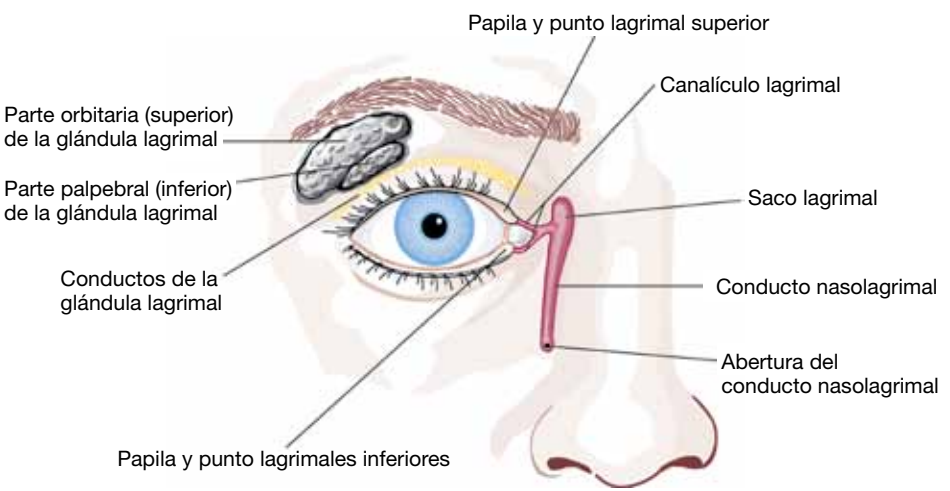


Figura 64-2 *Anatomía del sistema lagrimal.*

Cuadro 64-1

Farmacología autonómica del ojo y estructuras relacionadas.

	RECEPTORES ADRENÉRGICOS		*RECEPTORES COLINÉRGICOS*	
TEJIDO	SUBTIPO	RESPUESTA	SUBTIPO	RESPUESTA
Epitelio corneal	β_2	Desconocida	M[a]	Desconocida
Endotelio corneal	β_2	Desconocida	Indefinido	Desconocida
Músculo radial del iris	α_1	Midriasis		
Músculo esfínter del iris			M_3	Miosis
Red trabecular	β_2	Desconocida		
Epitelio ciliar[b]	α_2/β_2	Producción de acuoso		
Músculo ciliar	β_2	Relajación[c]	M_3	Acomodación
Glándula lagrimal	α_1	Secreción	M_2, M_3	Secreción
Epitelio pigmentario de la retina	α_1/β_2	Transporte de H_2O/ desconocida		

[a]Aunque la acetilcolina y la colina acetiltransferasa son abundantes en el epitelio corneal de la mayoría de las especies, se desconoce la función de este neurotransmisor en este tejido.
[b]El epitelio ciliar también es el objetivo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. La isoenzima II de la anhidrasa carbónica se localiza en el epitelio ciliar pigmentado y no pigmentado.
[c]Aunque los receptores adrenérgicos β_2 median la relajación del músculo liso del cuerpo ciliar, no existe un efecto clínico significativo en la acomodación.

de defensa inmunitarios a la córnea. La cámara anterior contiene ~ 250 µl de humor acuoso. El ángulo periférico de la cámara anterior se forma por la córnea y la raíz del iris. La red trabecular y el conducto de Schlemm se localizan justo arriba del vértice de este ángulo. La cámara posterior, que contiene ~ 50 µl de humor acuoso, está delimitada por los procesos del cuerpo ciliar, la superficie posterior del iris y la superficie del cristalino.

Dinámica del humor acuoso y regulación de la presión intraocular (PIO). El humor acuoso se produce en los procesos ciliares y fluye de la cámara posterior, pasa por la pupila y llega a la cámara anterior, luego sale del ojo sobre todo por la red trabecular y el conducto de Schlemm, pasa al plexo venoso epiescleral y a la circulación sistémica. Esta vía de convección representa 80 a 95% del drenaje del humor acuoso y es el principal objetivo de los fármacos colinérgicos usados en el tratamiento del glaucoma. Otra vía de salida es la uveoescleral (es decir, el líquido fluye a través de los músculos ciliares hacia el espacio supracoroideo), que es el objetivo de los prostanoides selectivos (véase "Glaucoma", y capítulo 33).

El ángulo de la cámara anterior es una estructura anatómica importante para distinguir dos formas de glaucoma: el *glaucoma de ángulo abierto*, que es el más frecuente en Estados Unidos, y el *glaucoma por cierre angular*. El tratamiento médico actual del glaucoma de ángulo abierto se enfoca en disminuir la producción y aumentar el drenaje de humor acuoso. El tratamiento preferido para el glaucoma por cierre angular es la iridectomía quirúrgica, ya sea con láser o incisión, pero es probable que se requiera tratamiento médico de corto plazo para reducir la presión intraocular (IOP, *intraocular pressure*) elevada y aclarar la córnea antes de la cirugía. A veces es necesaria la reducción crónica de la IOP, sobre todo si la periferia del iris cubrió de manera permanente la red trabecular.

En ojos con susceptibilidad anatómica, los fármacos anticolinérgicos, simpaticomiméticos y antihistamínicos pueden causar dilatación parcial de la pupila y cambiar los vectores de fuerza entre el iris y el cristalino. Esto impide que el humor acuoso pase por la pupila de la cámara posterior a la cámara anterior. El cambio en la relación cristalino-iris aumenta la presión en la cámara posterior, lo que hace que la base del iris se desplace contra la pared del ángulo, esto cubre la red trabecular y cierra el ángulo de filtración, lo que eleva mucho la IOP. El resultado se conoce como crisis aguda de *glaucoma por cierre angular secundario a bloqueo pupilar.*

Iris y pupila. El iris es la porción más anterior del tracto uveal, que también incluye el cuerpo ciliar y la coroides. La superficie anterior del iris es el estroma, una estructura laxa organizada que contiene melanocitos, vasos sanguíneos, músculo liso y nervios parasimpáticos y simpáticos. Las diferencias en el color del iris reflejan la variación individual en el número de melanocitos situados en el estroma. La variación individual puede ser una consideración importante para la distribución ocular de un fármaco a causa de la unión del fármaco con la melanina (véase "Distribución"). La superficie posterior del iris es una capa doble de células epiteliales con pigmentación densa. Anterior al epitelio pigmentado, el músculo liso dilatador está orientado en sentido radial e inervado por el sistema nervioso simpático (figura 64-4), que causa *midriasis* (dilatación). En el borde pupilar, el esfínter de músculo liso está organizado en una banda circular con inervación parasimpática, que cuando se estimula causa *miosis* (constricción). El uso de fár-

macos para dilatar las pupilas normales y para valorar la respuesta farmacológica de la pupila se resume en el cuadro 64-2. También se usan fármacos para el examen diagnóstico de la anisocoria (figura 64-5 en la 12a. edición de la obra original).

Cuerpo ciliar. El cuerpo ciliar tiene dos funciones muy especializadas:

- Secreción de humor acuoso en la bicapa epitelial.
- Acomodación mediante el músculo ciliar.

La parte anterior del cuerpo ciliar (*parte plegada*) se forma de 70 a 80 procesos ciliares con pliegues intrincados. La porción posterior es la *parte plana*. El músculo ciliar se organiza en las capas longitudinal externa, radial media y circular interna. La contracción de este aparato muscular liso coordinada por el sistema nervioso simpático hace que la zónula que suspende el cristalino se relaje, lo que permite que éste asuma una forma más convexa y se desplace un poco hacia delante. Este proceso, llamado *acomodación*, permite enfocar objetos cercanos y puede bloquearse con

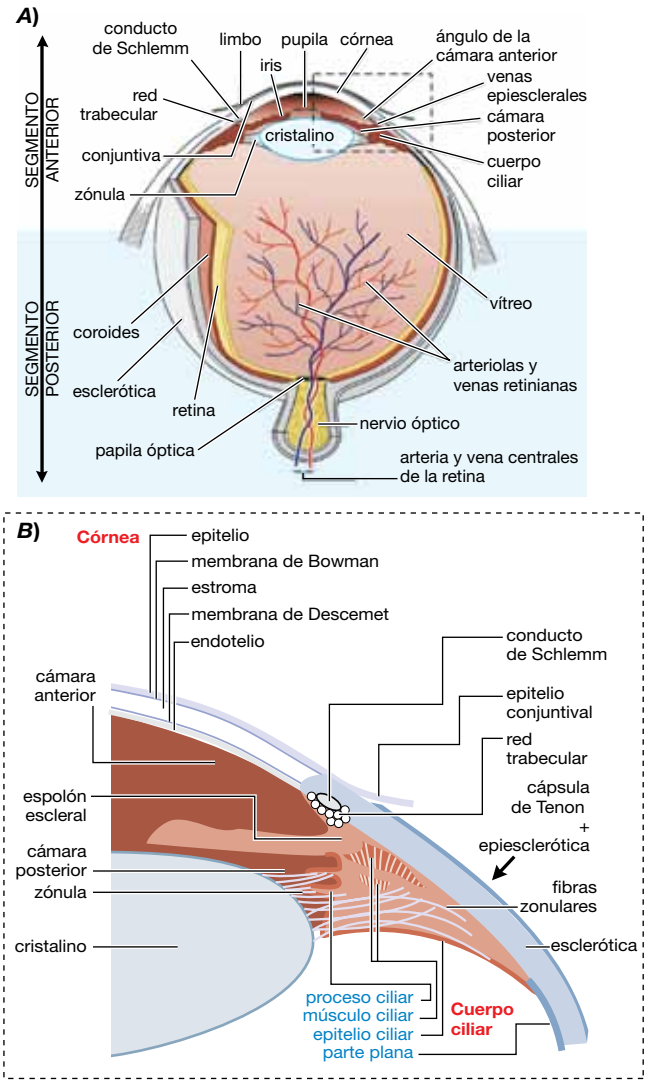


Figura 64-3 ***A)*** *Anatomía del ojo.* ***B)*** *Ampliación del segmento anterior, muestra la córnea, estructuras del ángulo, cristalino y cuerpo ciliar.* (Adaptada con autorización a partir de Riordan-Eva P. Anatomy and embryology of the eye. En: Riordan-Eva P., Whitcher J.P., eds. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, 17a. ed., Nueva York: McGraw-Hill; 2008. Copyright © 2008 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.)

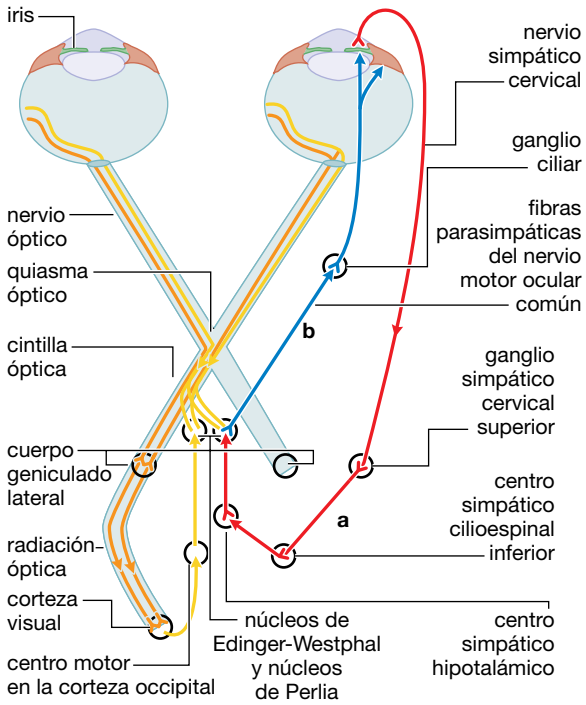


Figura 64-4 *Inervación autonómica del ojo por los sistemas nerviosos simpático (a) y parasimpático (b).* (Adaptado con autorización a partir de Wybar K.C., Kerr-Muir. *Bailliere's Concise Medical Textbooks. Ophthalmology,* 3a. ed. Nueva York: Bailliere Tindall, Copyright © Elsevier.)

antagonistas colinérgicos muscarínicos, proceso conocido como *cicloplejía*. La contracción del músculo ciliar también ejerce tracción en el espolón escleral y por tanto, amplía los espacios de la red trabecular. Este efecto explica al menos parte del efecto reductor de la IOP de los parasimpaticomiméticos con acción directa e indirecta.

Cristalino. El cristalino está suspendido por la *zónula*, formada por fibras especializadas que nacen del cuerpo ciliar. El cristalino mide ~10 mm de diámetro y está rodeado por una cápsula. La mayor parte de esta lente está formada por fibras de las células epiteliales del cristalino que proliferan y están situadas bajo la parte anterior de la cápsula del

Cuadro 64-2

Efectos de fármacos en la pupila.

SITUACIÓN CLÍNICA	FÁRMACO	RESPUESTA PUPILAR
Normal	Simpaticomiméticos	Dilatación (midriasis)
Normal	Parasimpaticomiméticos	Constricción (miosis)
Síndrome de Horner	Cocaína 4 a 10%	Sin dilatación
Horner preganglionar	Hidroxianfetamina 1%	Dilatación
Horner posganglionar	Hidroxianfetamina 1%	Sin dilatación
Pupila de Adie	Pilocarpina 0.05% a 0.1%[a]	Constricción
Normal	Opioides (oral o intravenoso)	Pupilas puntiformes

Fármacos oftálmicos aplicados en forma tópica, a menos que se indique lo contrario.
[a]Este porcentaje de pilocarpina no está disponible en el comercio y casi siempre la prepara el médico que aplica la prueba o un farmacéutico. Esta prueba también requiere la ausencia de manipulación previa de la córnea (es decir, tonometría para medir la presión intraocular o prueba de sensibilidad corneal) para que la barrera corneal esté intacta. Las pupilas normales no responden a esta dilución débil de pilocarpina, pero la pupila de Adie implica hipersensibilidad por desnervación y responde a este agonista colinérgico diluido.

cristalino. Estas fibras se producen de manera continua durante toda la vida. El envejecimiento; ciertos fármacos como los corticoesteroides, y algunas enfermedades, como la diabetes mellitus, hacen que el cristalino se vuelva opaco y entonces se denomina *catarata*.

SEGMENTO POSTERIOR

Debido a las barreras anatómicas y vasculares al acceso local y sistémico, la administración de fármaco al polo posterior del ojo es muy difícil.

Esclerótica. La capa más externa del ojo, la esclerótica, cubre la parte posterior del globo. La superficie externa de la esclerótica está cubierta por una capa vascular epiescleral, la cápsula de Tenon y la conjuntiva. Los tendones de los seis músculos extraoculares insertan fibras de colágena en la superficie escleral. Muchos vasos sanguíneos perforan la esclerótica mediante vasos emisarios para irrigar y drenar la coroides, el cuerpo ciliar, nervio óptico y el iris. Dentro de la cubierta escleral, una red capilar (coroides vascular) nutre la parte externa de la retina. Entre la superficie externa de la retina y la red capilar se encuentra la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina, cuyas uniones herméticas representan una barrera externa entre la retina y la coroides. El epitelio pigmentario de la retina tiene muchas funciones, como el metabolismo de la vitamina A, fagocitosis de los segmentos externos de los bastones y múltiples procesos de transporte.

Retina. La retina es una estructura delgada, transparente y muy organizada de neuronas, células gliales y vasos sanguíneos; contiene los fotorreceptores y el sistema de señalización de proteína G basado en la rodopsina.

Humor vítreo. Cerca de 80% del volumen ocular lo ocupa el humor vítreo, un medio claro que contiene colágena tipo II, ácido hialurónico, proteoglucanos, glucosa, ácido ascórbico, aminoácidos y varias sales inorgánicas. Es posible que el glutamato del vítreo tenga una relación con el glaucoma: al parecer, las células ganglionares mueren en el glaucoma por apoptosis, un proceso que el glutamato puede estimular por su acción sobre los receptores NMDA. La memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA se encuentra en estudios clínicos como tratamiento para el glaucoma.

Nervio óptico. Es un nervio mielinizado que conduce las señales retinianas al sistema nervioso central (SNC). Está formado por:

- Una parte intraocular, que es visible como la papila óptica en la retina.
- Una porción intraorbitaria.
- Una porción intracanalicular.
- Una porción intracraneal.

El nervio está rodeado por las meninges que se continúan con el cerebro. Hoy en día, el tratamiento farmacológico de la neuropatía óptica casi siempre se basa en el tratamiento de la enfermedad subyacente. Por ejemplo, el mejor tratamiento para la neuropatía óptica isquémica no arterítica son los glucocorticoides intravítreos, y para la neuritis óptica son los glucocorticoides intravenosos. La neuropatía óptica glaucomatosa se trata con medicamentos que reducen la IOP.

FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA DE LA FARMACOTERAPIA OCULAR

ESTRATEGIAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS. Las propiedades de varias vías de administración ocular se muestran en la figura 64-1 y en el cuadro 64-3.

Varias formulaciones prolongan el tiempo que el fármaco permanece en la superficie del ojo; incluyen geles, ungüentos, insertos sólidos, lentes de contacto blandas y escudos de colágena. *La prolongación del tiempo en el fondo de saco debajo del párpado facilita la absorción del fármaco.* Los geles oftálmicos (p. ej., pilocarpina en gel al 4%) liberan el compuesto por difusión después de la erosión de polímeros solubles. Por lo general, los ungüentos contienen aceite mineral y una base de petrolato, y son útiles para suministrar antibióticos, ciclopléjicos o mióticos. Los insertos sólidos, como el implante intravítreo de ganciclovir, proporcionan una tasa de *orden cero* para el suministro por difusión en estado de equilibrio, en la que el compuesto se libera a un ritmo más constante durante un periodo prolongado, y no como un bolo.

FARMACOCINÉTICA. Los principios farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción determinan el marco temporal de la acción farmacológica en el ojo; no obstante, las vías de administración ocular, el flujo de los líquidos oculares y la morfología del ojo introducen otras variables específicas al ojo. La mayoría de los medicamentos oftálmicos están formulados para aplicarse en forma tópica. Los fármacos también pueden inyectarse por vía subconjuntival, subtenoniana y retrobulbar.

ABSORCIÓN. Después de la instilación tópica de un fármaco, el ritmo y la magnitud de su absorción dependen del tiempo que el compuesto permanezca en el fondo de saco y en la película lagrimal precorneal, de la eliminación por el drenaje nasolagrimal, de la unión del fármaco con las proteínas lagrimales, el metabolismo farmacológico mediante

las proteínas lagrimales y tisulares, y de la difusión a través de la córnea y la conjuntiva. El tiempo de residencia de un medicamento puede prolongarse si se cambia su formulación; también puede prolongarse si se bloquea la salida de las lágrimas del ojo mediante el cierre de los conductos de drenaje con tapones de silicona flexible (puntuales). El drenaje nasolagrimal contribuye a la absorción sistémica de los fármacos oftálmicos administrados en forma tópica. La absorción a través de la mucosa nasal evita el metabolismo de primer paso en el hígado; por tanto, los medicamentos oftálmicos tópicos pueden tener efectos secundarios sistémicos significativos, sobre todo cuando se usan de manera crónica. Las posibles vías de absorción de un fármaco oftálmico después de la aplicación tópica en el ojo se muestran en el esquema de la figura 64-5.

La absorción transcorneal y transconjuntival/transescleral son las vías deseadas para obtener efectos farmacológicos oculares localizados. El gradiente de concentración del fármaco entre la película lagrimal y la córnea y el epitelio conjuntival es la fuerza que impulsa la difusión pasiva a través de estos tejidos. Otros factores que afectan la capacidad de difusión de un fármaco son el tamaño de la molécula, la estructura química y la configuración estérica. La penetración transcorneal de fármacos es un proceso de solubilidad diferencial; la córnea semeja una estructura trilaminar "grasa-agua-grasa" correspondiente a las capas epitelial, estromal y endotelial. El epitelio y el endotelio representan barreras para sustancias hidrófilas; el estroma es una barrera para compuestos hidrófobos. Por tanto, un fármaco con propiedades hidrófilas y lipófilas es el más adecuado para la absorción transcorneal. La penetración farmacológica al ojo mantiene una relación casi lineal con su concentración en la película lagrimal. Ciertas enfermedades, como los defectos epiteliales corneales y las úlceras corneales, pueden alterar la penetración del fármaco. Por lo general, la absorción del medicamento aumenta cuando hay compromiso o pérdida de la barrera anatómica.

DISTRIBUCIÓN. Los fármacos administrados por vía tópica pueden tener distribución sistémica, sobre todo por absorción en la mucosa nasal y quizá por distribución ocular local por absorción transcorneal y transconjuntival. Después de la absorción transcorneal, el fármaco se acumula en el humor acuoso, que luego se distribuye a las estructuras intraoculares y quizá a la circulación sistémica a través de la red trabecular (figura 64-3*B*). La unión de la melanina con ciertos fármacos es un factor importante en algunos compartimientos oculares. Por ejemplo, el efecto midriático de los agonistas del receptor adrenérgico α tiene inicio más lento en voluntarios humanos con iris de color oscuro que en los que tienen iris claros: la unión del fármaco con la melanina es un reservorio potencial para la liberación sostenida del fármaco. Otra consideración clínica importante para la unión del medicamento con la melanina implica al epitelio pigmentario de la retina. En el epitelio pigmentario, la acumulación de cloroquina (capítulo 49) causa una lesión tóxica en la retina conocida como maculopatía en "diana", que se relaciona con disminución en la agudeza visual.

METABOLISMO. La biotransformación de los fármacos oculares puede ser significativa; en el ojo existen varias enzimas, incluidas esterasas, oxidorreductasas, enzimas lisosómicas, peptidasas, glucurónido y sulfato transferasas,

Cuadro 64-3

Algunas características de las vías de administración farmacológica ocular.

VÍA	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Tópica	Rápido, según la formulación.	Conveniente, económica, relativamente segura.	Observancia, toxicidad corneal y conjuntival, toxicidad de la mucosa nasal, efectos secundarios sistémicos por la absorción nasolagrimal.
Inyecciones subconjuntival, subtenoniana y retrobulbar	Rápida o sostenida, según la formulación.	Infecciones del segmento anterior, uveítis posterior, edema macular cistoide.	Toxicidad local, lesión del tejido, perforación del globo, traumatismo del nervio óptico, oclusión de la arteria o vena central de la retina, toxicidad farmacológica directa en la retina con la perforación inadvertida del globo, traumatismo al músculo ocular, efecto prolongado del fármaco.
Inyecciones intraoculares (intracamerales)	Rápido.	Cirugía del segmento anterior, infecciones.	Toxicidad corneal, toxicidad intraocular, duración relativamente corta del efecto.
Inyección o dispositivo intravítreos	Absorción limitada, efecto local inmediato, efecto sostenido potencial.	Endoftalmitis, retinitis, degeneración macular senil.	Toxicidad retiniana.

enzimas conjugadoras con GSH, catecol-O-metiltransferasa, monoaminooxidasa y 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Las esterasas han despertado un interés particular, permiten el desarrollo de profármacos ésteres para aumentar la permeabilidad corneal (p. ej., el *clorhidrato de dipivefrina* es un profármaco de la epinefrina y el *latanoprost* es un profármaco de la prostaglandina $F_{2\alpha}$; ambos fármacos se usan para el tratamiento del glaucoma).

TOXICOLOGÍA. La mayoría de los efectos tóxicos locales se deben a reacciones de hipersensibilidad o a los efectos tóxicos directos en la córnea, conjuntiva, piel periocular y mucosa nasal. Las gotas oftálmicas y las soluciones para lentes de contacto a menudo contienen conservadores antimicrobianos, como cloruro de benzalconio, clorobutanol, compuestos quelantes y rara vez, timerosal. En particular, el cloruro de benzalconio puede causar una queratopatía punteada o queratopatía ulcerativa tóxica. Todos los medicamentos oftálmicos pueden absorberse a la circulación sistémica (figura 64-5), por lo que puede haber efectos secundarios sistémicos.

USOS OFTÁLMICOS DE LOS FÁRMACOS

QUIMIOTERAPIA DE ENFERMEDADES MICROBIANAS DE LOS OJOS

ANTIBACTERIANOS. Se han formulado diversos antibióticos para uso ocular tópico (cuadro 64-4).

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTIMICROBIANOS OCULARES. Las enfermedades infecciosas de la piel, párpados, conjuntiva y sistema excretor lagrimal se encuentran con frecuencia. Las infecciones de la piel periocular se dividen en preseptales y postseptales, o celulitis orbitaria. Según el cuadro clínico (traumatismo previo, sinusitis, edad del paciente, estado de inmunosupresión relativa) se administran antibióticos orales o parenterales.

La ***dacrioadenitis***, la infección de la glándula lagrimal, es más frecuente en niños y adultos jóvenes; puede ser de origen bacteriano (casi siempre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*) o viral (se observa en parotiditis, mononucleosis infecciosa, influenza y herpes zóster). Cuando se sospecha una infección bacteriana, casi siempre están indicados los antibióticos sistémicos.

La ***dacriocistitis*** es la infección del saco lagrimal. En lactantes y niños, la enfermedad casi siempre es unilateral y secundaria a la obstrucción del conducto nasolagrimal. En los adultos, la dacriocistitis y las infecciones canaliculares

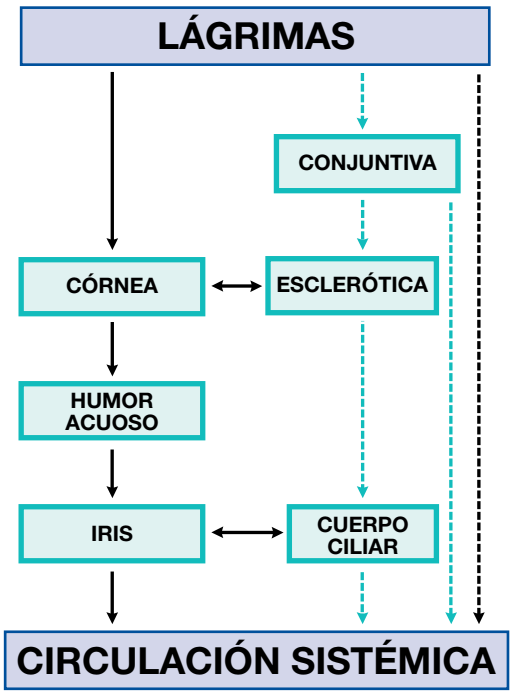


Figura 64-5 *Vías de absorción posibles de un fármaco oftálmico después de la aplicación tópica en el ojo.* Las *flechas negras continuas* representan la vía corneal; las *flechas azules punteadas* representan la vía conjuntival/escleral; la *flecha negra punteada* representa la vía de absorción nasolagrimal. (Adaptada con autorización a partir de Chien D.-S., *et al. Curr Eye Res*, 1990;9(11);1051-1059. Copyright © 1990 Informa Healthcare.)

pueden ser causadas por *S. aureus*, *Streptococcus*, difteroides, *Candida* y *Actinomyces israelii*. Cualquier secreción del saco lagrimal debe enviarse para frotis y cultivo. Por lo general están indicados los antibióticos sistémicos.

Los procesos infecciosos de los párpados incluyen el *orzuelo* y *blefaritis*. Un orzuelo es una infección de las glándulas de Meibomio, Zeis o Moll en los bordes palpebrales. La bacteria causante típica es *S. aureus* y el tratamiento usual consiste en compresas tibias y antibióticos tópicos (gel, gotas o ungüento). La blefaritis es un proceso inflamatorio bilateral frecuente de los párpados caracterizado por irritación y ardor, casi siempre causado por *Staphylococcus*. La higiene local es la base del tratamiento; con frecuencia se usan antibióticos tópicos. La tetraciclina, doxiciclina, minociclina y eritromicina sistémicas a menudo son eficaces para reducir la inflamación palpebral intensa, pero debe usarse por semanas o meses.

La ***conjuntivitis*** es un proceso inflamatorio de la conjuntiva cuya gravedad varía desde hiperemia ligera hasta secreción purulenta grave. Las causas más frecuentes de conjuntivitis incluyen virus, alergias, irritantes ambientales, lentes de contacto y químicos. Las causas menos frecuentes incluyen otros patógenos infecciosos, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios, enfermedades sistémicas relacionadas y tumores de la conjuntiva o párpado. Los agentes infecciosos reportados más a menudo son adenovirus y virus herpes simple, seguidos de otras causas virales (p. ej., enterovirus, coxsackievirus, virus del sarampión, virus varicela zóster, virus vaccinia) y bacterianas (p. ej., *Neisseria*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *S. aureus*, *Moraxella lacunata* y *Chlamydia*). Las rickettsias,

Cuadro 64-4

Antibacterianos tópicos disponibles en el comercio para uso oftálmico.

NOMBRE GENÉRICO	FORMULACIÓN[a]	TOXICIDAD	INDICACIONES PARA SU EMPLEO
Azitromicina	Solución 1%	H	Conjuntivitis.
Bacitracina	Ungüento con 500 unidades/g	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis.
Besofloxacina	Suspensión 0.6%		Conjuntivitis.
Cloranfenicol	Ungüento 1%	H, BD	Conjuntivitis, queratitis.
Clorhidrato de ciprofloxacina	Solución 0.3%; ungüento 0.3%	H, D-RCD	Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis.
Eritromicina	Ungüento 0.5%	H	Infecciones oculares superficiales que afectan la conjuntiva o córnea; profilaxis de oftalmía neonatal.
Gatifloxacina	Solución 0.3%	H	Conjuntivitis.
Sulfato de gentamicina	Solución 0.3%; ungüento 0.3%	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis.
Levofloxacina	Solución 0.5%	H	Conjuntivitis .
	Solución 1.5%	H	Úlceras corneales.
Moxifloxacina	Solución 0.5%	H	Conjuntivitis.
Ofloxacina	Solución 0.3%	H	Conjuntivitis, úlceras corneales.
Sulfacetamida sódica	Soluciones 1, 10, 15, 30%; ungüento 10%	H, BD	Conjuntivitis, otras infecciones oculares superficiales.
Polimixina B en combinaciones[b]	Varias soluciones y ungüentos		Conjuntivitis, blefaritis, queratitis.
Sulfato de tobramicina[c]	Solución 0.3%, ungüento 0.3%	H	Infecciones externas del ojo y sus anexos.

H, hipersensibilidad; BD, discrasia sanguínea; D-RCD, depósitos corneales farmacológicos.

[a] Para información específica sobre la dosis, formulación y nombres comerciales, refiérase al Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines, que se publica cada año.

[b] La polimixina B se formula para la aplicación ocular en combinación con bacitracina, neomicina, gramicidina, oxitetraciclina o trimetoprim. Los capítulos 52 a 55 presentan una revisión detallada de estos antibacterianos.

[c] La tobramicina se formula para aplicación oftálmica combinada con dexametasona o etabonato de loteprednol.

hongos y parásitos, tanto en forma de quistes como de trofozoítos, son causas poco comunes de conjuntivitis. El tratamiento efectivo se basa en la selección de un antibiótico apropiado para los patógenos bacterianos sospechados. A menos que se sospeche un organismo causal inusual, la conjuntivitis bacteriana se trata de manera empírica con un antibiótico tópico de amplio espectro sin obtener un cultivo.

La ***queratitis***, o inflamación corneal, puede ocurrir en cualquier nivel de la córnea. Se han identificado muchos agentes microbianos como causas de queratitis infecciosa: bacterias, virus, hongos, espiroquetas, quistes y trofozoítos. Por lo general, las infecciones graves con pérdida de tejido (úlceras corneales) se tratan de manera más agresiva que las infecciones sin pérdida de tejido (infiltrados corneales). Las infecciones leves, pequeñas y más periféricas casi nunca se cultivan, y los ojos se tratan con antibióticos tópicos de amplio espectro. En las infecciones más graves, centrales o más extensas se realizan raspados corneales para cultivo y pruebas de sensibilidad, y se inicia de inmediato tratamiento antibiótico tópico intensivo horario durante las 24 h. El objetivo del tratamiento es erradicar la infección y reducir la magnitud de cicatrización corneal, así como la posibilidad de perforación corneal y disminución visual grave o ceguera. La selección inicial del medicamento y la dosis se ajustan según la respuesta clínica y los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad.

La ***endoftalmitis*** es un proceso inflamatorio potencialmente grave y devastador, casi siempre infeccioso, que afecta los tejidos intraoculares. Cuando la inflamación afecta todo el globo, se llama *panoftalmitis*. Por lo general, la endoftalmitis se produce por bacterias u hongos, rara vez por espiroquetas. El caso típico ocurre durante el periodo posoperatorio temprano (p. ej., después de una operación para catarata, glaucoma, córnea o retina), luego de un traumatismo o por siembra endógena en un hospedador inmunocomprometido o consumidor de drogas intravenosas. La endoftalmitis posoperatoria aguda requiere de una punción vítrea temprana para examen microscópico y cultivo, así como inyección empírica de antibióticos intravítreos. La vitrectomía (extirpación quirúrgica especializada del vítreo) inmediata es provechosa para pacientes cuya visión llega sólo a percepción de luz. La vitrectomía puede ser beneficiosa para otras causas de endoftalmitis (p. ej., relacionada con una ampolla para glaucoma, postraumática o endógena). En casos de siembra endógena, los antibióticos parenterales participan en la eliminación de la fuente infecciosa, pero la eficacia de los antibióticos sistémicos en el traumatismo no está bien establecida.

ANTIVIRALES. Los fármacos antivirales usados en oftalmología se resumen en el cuadro 64-5 (en el capítulo 58 se encuentran los detalles de estos compuestos).

USOS TERAPÉUTICOS. Las indicaciones principales para el uso de fármacos antivirales en oftalmología son la queratitis viral, herpes zóster oftálmico y retinitis. Por ahora no hay antivirales para el tratamiento de la conjuntivitis causada por adenovirus, que casi siempre se autolimita y se trata con alivio sintomático de la irritación.

La ***queratitis viral*** es una infección de la córnea que puede afectar el epitelio o el estroma; las causas más frecuentes son herpes simple tipo I y el virus varicela zóster. La etiología viral menos frecuente incluye herpes simple tipo II,

Cuadro 64-5

Antivirales para uso oftálmico.

NOMBRE GENÉRICO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TOXICIDAD OCULAR	INDICACIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN
Trifluridina	Tópica (solución 1%)	PK, H	Queratitis y queratoconjuntivitis por herpes simple
Aciclovir	Oral, intravenosa (cápsulas 200 mg, tabletas de 400 y 800 mg)		Herpes zóster oftálmico[a] Iridociclitis por herpes simple
Valaciclovir	Oral (tabletas de 500 y 1 000 mg)		Queratitis por herpes simple[a] Herpes zóster oftálmico[a]
Famciclovir	Oral (tabletas de 125, 250 y 500 mg)		Queratitis por herpes simple[a] Herpes zóster oftálmico[a]
Foscarnet	Intravenoso Intravítreo[a]		Retinitis por citomegalovirus
Ganciclovir	Intravenosa, oral, implante intravítreo		Retinitis por citomegalovirus
Valganciclovir	Oral		Retinitis por citomegalovirus
Cidofovir	Intravenosa		Retinitis por citomegalovirus

PK, queratopatía punteada; H, hipersensibilidad.
[a]Uso no indicado en etiqueta. Se presentan más detalles en el capítulo 58.

virus de Epstein-Barr y citomegalovirus (CMV). Los antivirales tópicos están indicados para el tratamiento de la enfermedad epitelial por herpes simple. *En el tratamiento tópico de la queratitis viral existe un margen muy estrecho entre la actividad terapéutica antiviral tópica y el efecto tóxico para la córnea*; por tanto, el seguimiento del paciente debe ser muy cercano. Los glucocorticoides tópicos están contraindicados en la queratitis epitelial herpética debido a la replicación viral activa. En cambio, en la queratitis herpética disciforme (predominio de reacción inmunitaria mediada por células), los glucocorticoides tópicos aceleran la recuperación. En la queratitis estromal herpética recurrente, el aciclovir oral aporta un beneficio claro para disminuir el riesgo de recurrencia.

El ***herpes zóster oftálmico*** es una reactivación latente de una infección por varicela zóster en la primera división del nervio craneal trigémino. El aciclovir sistémico, valaciclovir y famciclovir son eficaces para reducir la gravedad y las complicaciones del herpes zóster oftálmico. Por ahora no hay preparaciones oftálmicas de aciclovir aprobadas por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), aunque existe un ungüento oftálmico disponible para uso experimental.

La causa de la ***retinitis viral*** puede ser el virus herpes simple, CMV, adenovirus y el virus varicela zóster. Con el tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*, capítulo 59), la retinitis por CMV no parece avanzar cuando se suspende el tratamiento específico contra CMV, pero algunos pacientes desarrollan uveítis por recuperación inmunitaria. Por lo general, el tratamiento implica administración parenteral prolongada de antivirales. El ganciclovir intravítreo es una alternativa al uso sistémico. La necrosis retiniana aguda y la necrosis retiniana exterior progresiva, casi siempre causadas por el virus varicela zóster, pueden tratarse con varias combinaciones de antivirales orales, intravenosos e intravítreos, ya sea por inyección o implante.

ANTIMICÓTICOS

La única preparación antimicótica tópica oftálmica disponible es un polieno, la natamicina. En ocasiones, se componen otros antimicóticos de manera extemporánea para aplicación tópica, subconjuntival o intravítrea (cuadro 64-6, capítulo 57).

USOS TERAPÉUTICOS. Como ocurre con las infecciones micóticas sistémicas, la incidencia de micosis oftálmicas ha aumentado con el número creciente de hospedadores inmunocomprometidos. Las indicaciones oftálmicas de los antimicóticos incluyen queratitis, escleritis, endoftalmitis y canaliculitis micóticas, así como mucormicosis. Los factores de riesgo para la queratitis micótica incluyen traumatismo, enfermedad ocular superficial crónica, uso de lentes de contacto e inmunodepresión (incluido el uso de esteroides tópicos). Cuando se sospecha una infección micótica, se obtienen muestras de tejidos afectados para examen en frotis, cultivos y pruebas de sensibilidad; esta información se usa para guiar la selección del fármaco.

Cuadro 64-6

Antimicóticos para uso oftálmico.

CLASE FARMACOLÓGICA/ FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES PARA SU EMPLEO
Polienos		
Anfotericina B[a]	Solución tópica 0.1 a 0.5% (casi siempre 0.15%)	Queratitis y endoftalmitis por levaduras y hongos.
	Subconjuntival 0.8 a 1 mg	Endoftalmitis por levaduras y hongos.
	Inyección intravítrea 5-µg	Endoftalmitis por levaduras y hongos.
	Intravenosa	Endoftalmitis por levaduras y hongos.
Natamicina	Suspensión tópica 5%	Blefaritis, conjuntivitis, queratitis por levaduras y hongos.
Imidazoles		
Fluconazol[a]	Oral, intravenosa	Queratitis y endoftalmitis por levaduras.
Itraconazol[a]	Oral	Queratitis y endoftalmitis por levaduras y hongos.
Cetoconazol[a]	Oral	Queratitis y endoftalmitis por levaduras.
Miconazol[a]	Solución tópica 1%	Queratitis por levaduras y hongos.
	Subconjuntival 5 a 10 mg	Queratitis y endoftalmitis por levaduras.
	Inyección intravítrea 10-µg	Queratitis y endoftalmitis por levaduras.

[a]Uso no indicado en la etiqueta. Sólo la natamicina está disponible en el comercio y para uso oftálmico. Todos los demás antimicóticos no están etiquetados para uso oftálmico y deben formularse para el método de administración determinado. Para obtener más información sobre la administración, refiérase al Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines. Se presenta una revisión más detallada de estos antimicóticos en el capítulo 57.

ANTIPROTOZOARIOS

Las infecciones parasitarias que afectan el ojo casi siempre se manifiestan como una forma de *uveítis*, un proceso inflamatorio de los segmentos anterior o posterior, y menos a menudo como conjuntivitis, queratitis y retinitis.

USOS TERAPÉUTICOS. En Estados Unidos, los protozoarios más frecuentes causantes de infecciones incluyen *Acanthamoeba* y *Toxoplasma gondii*. En usuarios de lentes de contacto que desarrollan queratitis, los médicos deben sospechar la presencia de *Acanthamoeba*. Los factores de riesgo para la queratitis por esta causa incluyen higiene deficiente de las lentes de contacto, uso de las lentes en una piscina o tina de hidromasaje y traumatismo ocular. Por lo general, el tratamiento consiste en una combinación de compuestos tópicos. Las diamidinas aromáticas (p. ej., isetionato de propamidina, en forma acuosa y ungüento tópicos [no disponible en Estados Unidos]) se han usado con éxito en el tratamiento de esta queratitis infecciosa relativamente resistente. El antiséptico catiónico biguanida de polihexametileno (PHMB) también se usa en gotas para la queratitis por *Acanthamoeba*. Puede usarse clorhexidina tópica como alternativa al PHMB. Los imidazoles orales (p. ej., itraconazol, fluconazol, cetoconazol, voriconazol) se usan a menudo como adición a los medicamentos tópicos. La resolución de la queratitis por *Acanthamoeba* a menudo requiere muchos meses de tratamiento.

El tratamiento de la *toxoplasmosis* está indicado cuando las lesiones inflamatorias se aproximan a la mácula y ponen en peligro la agudeza visual. Se han recomendado varios regímenes con el uso concurrente de esteroides sistémicos: 1) pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico; 2) pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina y ácido folínico; 3) sulfadiazina y clindamicina; 4) clindamicina; 5) trimetoprim-sulfametoxazol con o sin clindamicina. Otras infecciones oculares por protozoarios (p. ej., gardiosis, leishmaniosis, paludismo) y helmintos son menos frecuentes en Estados Unidos. En algunas infecciones parasitarias está indicado el tratamiento farmacológico sistémico y la vitrectomía.

FÁRMACOS AUTONÓMICOS

USOS TERAPÉUTICOS. Los fármacos autonómicos se usan mucho con fines diagnósticos y quirúrgicos, así como en el tratamiento del glaucoma, uveítis y estrabismo. Tales fármacos y su respuesta (p. ej., midriasis, cicloplejía) a los antagonistas colinérgicos muscarínicos se resumen en el cuadro 64-7.

Glaucoma. El glaucoma se caracteriza por depresión progresiva de la papila óptica y pérdida de campo visual. Los factores de riesgo incluyen aumento de la IOP, antecedente familiar de glaucoma, ascendencia afroamericana y quizá miopía e hipertensión. El descenso de la IOP puede retrasar el daño glaucomatoso del nervio óptico o del campo. Aunque las IOP muy elevadas (p. ej., > 30 mmHg) casi siempre causan daño del nervio óptico, los nervios ópticos de ciertas personas (*hipertensos oculares*) parecen tolerar cifras de IOP entre 20 y 29 mmHg. Otros pacientes tienen daño glaucomatoso del nervio óptico a pesar de que su IOP está en el intervalo normal y esta forma de la enfermedad a veces se denomina glaucoma de *tensión normal o de tensión baja*. Un descenso de 30% en la IOP reduce el avance de la enfermedad en ~ 35 a 10%, incluso en personas con glaucoma de presión normal. Por ahora todavía no se comprenden los procesos fisiopatológicos implicados en el daño glaucomatoso del nervio óptico y su relación con la

Cuadro 64-7

Fármacos autonómicos para uso oftálmico.

CLASE FARMACOLÓGICA	FORMULACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Agonistas colinérgicos			
Acetilcolina	Solución 1%	Miosis en cirugía	Edema corneal.
Carbacol	Solución 0.01 a 3%	Miosis en cirugía, glaucoma[a]	Edema corneal, miosis, miopía inducida, visión disminuida, dolor en la ceja, desprendimiento de retina.
Pilocarpina	Solución 0.5, 1, 2, 4 y 6%; gel 4%	Glaucoma	Los mismos que causa el carbacol.
Anticolinesterásicos			
Ecotiofato	Solución 0.125%	Glaucoma, esotropia por acomodación	Desprendimiento de retina, catarata, glaucoma por bloqueo pupilar, quistes en el iris, dolor en la ceja, estenosis puntual del sistema nasolagrimal.

(*continúa*)

Cuadro 64-7

Fármacos autonómicos para uso oftálmico (*continuación*).

CLASE FARMACOLÓGICA	FORMULACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Antagonistas muscarínicos			
Atropina	Solución 0.5, 1 y 2%; ungüento 1%	Cicloplejía, midriasis,[b] retinoscopia con cicloplejía,[a] examen fundoscópico con dilatación.	Fotosensibilidad, visión borrosa.
Escopolamina	Solución 0.25%	Cicloplejía, midriasis[b]	Los mismos que causa la atropina.
Homatropina	Solución 2 y 5%		
Ciclopentolato	Solución 0.5, 1 y 2%		
Tropicamida	Solución 0.5 y 1%		
Agonistas adrenérgicos α			
Dipivefrina	Solución 0.1%	Glaucoma	Fotosensibilidad, hiperemia conjuntival, hipersensibilidad.
Fenilefrina	Solución 0.12, 2.5 y 10%	Midriasis, vasoconstricción, descongestión	Los mismos que causa la dipivefrina.
Apraclonidina	Solución 0.5 y 1%	Hipertensión ocular	
Brimonidina	Solución 0.1, 0.15 y 0.2%	Glaucoma, hipertensión ocular	
Nafazolina	Solución 0.012, 0.03 y 0.1%	Descongestionante	
Tetrahidrozolina	Solución 0.05%	Descongestionante	
Antagonistas adrenérgicos β			
Betaxolol (selectivo β_1)	Suspensión 0.25 y 0.5%		Glaucoma, hipertensión ocular.
Carteolol (β)	Solución 1%		
Levobunolol (β)	Solución 0.25 y 0.5%		
Metipranolol (β)	Solución 0.3%		
Timolol (β)	Solución y gel 0.25 y 0.5%		

[a]Uso no indicado en la etiqueta. Refiérase al Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines para conocer las indicaciones y posología.

[b]La midriasis y cicloplejía, o parálisis de acomodación, del ojo humano se obtiene con una gota de atropina al 1%, escopolamina al 0.5%, homatropina al 1%, ciclopentolato al 0.5 o 1% y tropicamida al 0.5 o 1%. La recuperación de la midriasis se define por el retorno del tamaño pupilar inicial ± 1 mm. La recuperación de la cicloplejía se define por el retorno a ± 2 dioptrías del poder de acomodación inicial. El máximo efecto midriático de la homatropina se obtiene con una solución al 5%, pero es posible que la cicloplejía sea incompleta. La cicloplejía máxima con tropicamida se alcanza con una solución al 1%. Los tiempos para el desarrollo de midriasis máxima y recuperación, respectivamente, son: para atropina, 30 a 40 min y 7 a 10 días; para escopolamina, 20 a 130 min y 3 a 7 días; para homatropina, 40 a 60 min y 1 a 3 días; para ciclopentolato, 30 a 60 min y 1 día; para tropicamida, 20 a 40 min y 6 h. Los tiempos hasta el desarrollo de la cicloplejía máxima y recuperación, respectivamente, son: para atropina, 60 a 180 min y 6 a 12 días; para escopolamina, 30 a 60 min y 3 a 7 días; para homatropina, 30 a 60 min y 1 a 3 días; para ciclopentolato, 25 a 75 min y 6 h a 1 día; para tropicamida, 30 min y 6 h.

dinámica del humor acuoso. La farmacoterapia actual está enfocada a reducir la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar y aumentar el drenaje por la red trabecular y las vías uveoesclerales. No existe un consenso sobre la mejor técnica para reducir la IOP en el tratamiento del glaucoma.

La estrategia médica por pasos depende de la salud del paciente, su edad y el estado ocular, basada en el conocimiento de los efectos sistémicos y las contraindicaciones de todos los fármacos. La atención médica puede comenzar con un análogo **tópico de la prostaglandina (PG)**. Debido a su aplicación una vez al día, la baja incidencia de

efectos secundarios y su potente efecto reductor de la IOP, los análogos de PG ya casi sustituyeron a los antagonistas del receptor adrenérgico β como tratamiento médico de primera línea para el glaucoma. Los análogos de PG son latanoprost, travoprost, bimatoprost y tafluprost. La $PGF_{2\alpha}$ reduce la IOP, pero tiene efectos secundarios intolerables. Las modificaciones a la estructura química de $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos (profármacos que se hidrolizan en $PGF_{2\alpha}$) se unen con los receptores FP (prostaglandina F), que se vinculan con G_{q11} y luego con la vía PLC-IP_3-Ca^{2+}. Esta vía se activa en células aisladas del músculo ciliar humano. Es probable que otras células del ojo expresen también receptores FP. Las teorías de la reducción de la IOP mediante $PGF_{2\alpha}$ varían desde el cambio en la presión del músculo ciliar hasta los efectos en las células de la red trabecular para liberar metaloproteinasas, con digestión de materiales de la matriz extracelular que obstaculizan las vías de salida.

El siguiente tratamiento médico tópico más frecuente es con **antagonistas del receptor β**. Los bloqueadores β no selectivos se unen con los receptores β_1 y β_2, e incluyen timolol, levobutolol, metipranolol y carteolol. El antagonista selectivo β_1 betaxolol está disponible para uso oftálmico, pero es menos eficaz que los bloqueadores no selectivos porque los receptores β del ojo son casi todos del subtipo β_2. Sin embargo, es menos probable que causen dificultad respiratoria por el bloqueo de los receptores β_2 pulmonares. En el ojo, los tejidos en los que tienen efecto son el epitelio del cuerpo ciliar y los vasos sanguíneos, en los que los receptores β_2 representan 75 a 90% de la población total. Se desconoce cómo el bloqueo β reduce la producción de humor acuoso y desciende la IOP. La producción de humor acuoso parece activarse por una vía cAMP -PKA mediada por el receptor β; el bloqueo β amortigua la activación adrenérgica de esta vía. Otra hipótesis es que los bloqueadores β reducen el flujo sanguíneo ocular, lo que disminuye la ultrafiltración necesaria para producir el humor acuoso.

Cuando existen contraindicaciones médicas para el uso de análogos de las prostaglandinas o antagonistas del receptor β, pueden usarse otros fármacos, como un ***agonista del receptor adrenérgico*** α_2 o un ***inhibidor de la anhidrasa carbónica*** (CAI, *carbonic anhydrase inhibitor*) tópico como tratamiento de primera línea. Los agonistas adrenérgicos α_2 parecen reducir la IOP porque disminuyen la producción de humor acuoso e intensifican el drenaje convencional (por un mecanismo del receptor α_2) y por drenaje uveoescleral (quizá por síntesis de prostaglandina) del ojo. Aunque es eficaz, la epinefrina es poco tolerable, sobre todo por la irritación e hiperemia localizadas. La dipivefrina es un profármaco de la epinefrina que se convierte en epinefrina mediante esterasas en la córnea; es mucho más tolerable, pero aún tiende a presentar los efectos secundarios de la epinefrina. El agonista adrenérgico α_2 y derivado de la clonidina, apraclonidina, es un agonista adrenérgico α_2 relativamente selectivo que en el pH fisiológico se encuentra muy ionizado y no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que casi carece de los efectos de la clonidina en el SNC. La brimonidina también es un agonista adrenérgico α_2 selectivo, pero es lipófilo, lo que facilita la penetración corneal. Tanto la apraclonidina como la brimonidina disminuyen la producción de humor acuoso y es probable que intensifiquen el drenaje uveoescleral. Ambas parecen unirse con receptores α_2 presinápticos y postsinápticos. Al unirse con los receptores presinápticos, los fármacos reducen la cantidad de neurotransmisor que se libera por la estimulación nerviosa simpática y así disminuyen la IOP. La unión de estos fármacos con los receptores α_2 postsinápticos estimula la vía G_i, lo que reduce la síntesis de cAMP celular y, por tanto, la producción de humor acuoso.

El desarrollo de un **inhibidor de la anhidrasa tópico** fue impulsado por el deficiente perfil de efectos secundarios de los CAI orales. La dorzolamida y la brinzolamida actúan por inhibición de la anhidrasa carbónica (isoforma II), que se encuentra en el epitelio del cuerpo ciliar. Esto reduce la formación de iones bicarbonato, que disminuyen el transporte de líquido y, por tanto, la IOP.

Cualesquiera de estas cuatro clases de fármacos puede usarse como tratamiento aditivo de segunda o tercera línea. En realidad, el timolol, antagonista del receptor β, se ha combinado con el CAI dorzolamida en una sola formulación, también con el agonista adrenérgico α_2 brimonidina. Estas combinaciones reducen el número de gotas necesarias y mejoran la observancia terapéutica.

Ahora, los **fármacos mióticos tópicos** se usan con menor frecuencia debido a sus numerosos efectos secundarios y posología inconveniente. Los mióticos reducen la IOP porque causan contracción del músculo ciliar por un mecanismo muscarínico, lo que facilita el drenaje del humor acuoso. No influyen en la producción de este último. La pilocarpina y el carbacol son colinomiméticos que estimulan los receptores muscarínicos. El ecotiofato es un organofosforado inhibidor de la acetilcolinesterasa; es relativamente estable en solución acuosa y por su estructura de amonio cuaternario, tiene carga positiva y se absorbe poco. Si el tratamiento tópico combinado no alcanza la IOP deseada o no detiene el daño glaucomatoso del nervio óptico, el **tratamiento sistémico con un CAI** es una última opción médica antes de recurrir al tratamiento quirúrgico con láser o incisión. La preparación oral mejor tolerada es la acetazolamida en cápsulas de liberación sostenida (capítulo 25), seguida por la metazolamida. La menos tolerable es la acetazolamida en tabletas.

TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIGLAUCOMATOSOS. El espasmo del cuerpo ciliar es un efecto colinérgico muscarínico que puede causar miopía y cambio en la refracción a causa de la contracción del iris y el cuerpo ciliar, ya que el efecto del fármaco aumenta y disminuye entre las dosis. La contracción del iris y el cuerpo ciliar puede causar cefalea. Los agonistas α_2, eficaces para reducir la IOP, pueden causar un fenómeno de vasoconstricción y vasodilatación que produce enrojecimiento ocular. Son frecuentes las alergias oculares y cutáneas por epinefrina tópica, formulaciones de profármacos de ésta, apraclonidina y brimonidina. Es menos probable que la brimonidina cause alergia

ocular, por lo que se usa más a menudo. Estos fármacos pueden causar depresión del SNC y apnea en los recién nacidos; están contraindicados en niños menores de dos años. La absorción sistémica de los agonistas α_2 y los antagonistas adrenérgicos β pueden inducir todos los efectos secundarios de la administración sistémica. En algunas personas, el uso de CAI sistémicos puede causar problemas significativos por malestar, fatiga, depresión, parestesias y nefrolitiasis; los CAI tópicos disminuyen estos efectos secundarios frecuentes.

Uveítis. La inflamación de la úvea, o uveítis, tiene causas infecciosas y no infecciosas; es esencial el tratamiento médico de la causa subyacente (si se conoce), además de la terapéutica tópica. Con frecuencia se usan ciclopentolato, tropicamida o a veces un antimuscarínico de acción aún más prolongada, como atropina, escopolamina y homatropina para evitar la formación de sinequias posteriores entre el cristalino y el borde del iris, y para aliviar el espasmo del músculo ciliar que causa gran parte del dolor en la uveítis anterior.

Si ya se formaron sinequias posteriores, puede administrarse un agonista adrenérgico α para romperlas, ya que intensifica la dilatación pupilar. Para estos casos existe una solución de escopolamina al 0.3% combinada con fenilefrina al 10%. Dos formulaciones más, bromhidrato de hidroxianfetamina al 1% combinado con tropicamida al 0.25%, y fenilefrina al 1% combinada con ciclopentolato al 0.2%, están indicadas sólo para inducir midriasis. Por lo general, los esteroides tópicos son adecuados para disminuir la inflamación, aunque a veces deben complementarse con esteroides sistémicos.

Estrabismo. El *estrabismo*, o mala alineación ocular, tiene muchas causas y puede ocurrir a cualquier edad. Aparte de causar *diplopía* (visión doble), en los niños el estrabismo puede causar *ambliopía* (decremento de la visión). Los esfuerzos no quirúrgicos para tratar la ambliopía incluyen terapia de oclusión, ortóptica, dispositivos ópticos y fármacos.

Un ojo con *hipermetropía* debe acomodar de manera constante para enfocar imágenes distantes. En algunos niños hipermétropes, la respuesta sincinética de acomodación y convergencia conduce a la convergencia excesiva y a la *esotropia* manifiesta (desviación nasal del ojo). El cerebro rechaza la diplopía y suprime la imagen del ojo desviado. Si no se restaura la visión apropiada hacia los siete años de edad, el cerebro nunca aprende a procesar la información visual de ese ojo. El resultado es un ojo con estructura normal, pero que no desarrolla la agudeza visual normal, por lo que es ambliope. Ésta es una causa muy frecuente de discapacidad visual. En tales casos, la instilación de atropina (1%) en el ojo con visión preferente causa cicloplejía e incapacidad para acomodar con ese ojo, lo que obliga al niño a usar el ojo ambliope. También se ha usado yoduro de ecotiofato en caso de estrabismo de acomodación. La acomodación impulsa el reflejo cercano, que incluye la tríada de miosis, acomodación y convergencia. Un inhibidor irreversible de la colinesterasa, como el ecotiofato, causa miosis y un cambio de acomodación en la forma del cristalino, por lo que se reduce el impulso de la acomodación para iniciar el reflejo de acercamiento y disminuye la convergencia.

Cirugía y utilidad diagnóstica. Para ciertos procedimientos quirúrgicos y para el examen clínico del fondo ocular, es conveniente maximizar la vista de la retina y el cristalino. Los antagonistas colinérgicos y los simpaticomiméticos se usan a menudo solos o combinados para este fin (cuadro 64-7). Durante la operación, existen situaciones en las que es preferible la miosis y se dispone de dos agonistas colinérgicos para uso intraocular: acetilcolina y carbacol. Es posible que los pacientes con miastenia grave acudan primero con un oftalmólogo porque tienen diplopía o ptosis (párpados caídos); la *prueba de edrofonio* ayuda a establecer el diagnóstico en estas personas (capítulo 10). Para la visualización quirúrgica del cristalino, el azul de tripano se comercializa para facilitar la visualización del cristalino y como tinción durante la vitrectomía quirúrgica para guiar la excisión de tejido.

ANTIINFLAMATORIOS, INMUNOMODULADORES Y ANTIMITÓTICOS

GLUCOCORTICOIDES. Tienen una participación importante en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares; su química y farmacología se describen en el capítulo 42.

Usos terapéuticos. Los glucocorticoides formulados para administración tópica en el ojo son dexametasona, rimexolona y difluprednato. Debido a sus efectos antiinflamatorios, los corticoesteroides tópicos se usan en el tratamiento de la alergia ocular significativa, uveítis anterior, enfermedades inflamatorias oculares externas relacionadas con algunas infecciones y penfigoide cicatricial ocular, así como para la inflamación posoperatoria después de procedimientos refractivos, corneales e intraoculares. Después de un procedimiento de filtración para glaucoma, los esteroides tópicos pueden retrasar el proceso de curación de la herida, lo que reduce la infiltración de fibroblastos y la probabilidad de que se forme una cicatriz en el sitio quirúrgico. Los esteroides a menudo se administran por vía sistémica y por inyección subtenoniana para tratar la uveítis posterior. La inyección intravítrea de esteroides se usa para tratar la degeneración macular senil (ARMD, *age-related macular degeneration*), retinopatía diabética y edema macular cistoide. Hay dos formulaciones de triamcinolona intravítrea, aprobadas para trastornos inflamatorios oculares que no responden a los corticoesteroides tópicos y para mejorar la visualización durante la vitrectomía, respectivamente. Los esteroides parenterales seguidos de reducción gradual de la dosis oral es el tratamiento preferido para la neuritis óptica. Hay un implante oftálmico de flucinolona en el mercado para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa.

Toxicidad de los esteroides. Las complicaciones oculares incluyen el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores, infecciones secundarias y glaucoma secundario de ángulo abierto. Existe un aumento significativo en el riesgo de

desarrollar glaucoma secundario cuando existe antecedente familiar de esta enfermedad. En ausencia de antecedentes familiares de glaucoma de ángulo abierto, sólo ~ 5% de los individuos sanos responde al tratamiento con esteroides tópicos o sistémicos prolongado con aumento en la IOP. Sin embargo, con un antecedente familiar puede observarse un aumento moderado a marcado en la IOP hasta en 90% de los pacientes. Ya se desarrollaron esteroides tópicos más modernos, llamados "esteroides suaves" (p. ej., loteprednol), que reducen el riesgo de aumento en la IOP, aunque no lo eliminan.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. Las propiedades farmacológicas de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) se presentan en el capítulo 34.

Usos terapéuticos. Hay cinco NSAID aprobados para uso ocular: flurbiprofeno, cetorolaco, diclofenaco, bromfenaco y nepafenaco. El flurbiprofeno se usa para contrarrestar la miosis transoperatoria indeseable durante la extracción de catarata. El cetorolaco se administra para la conjuntivitis alérgica estacional. El diclofenaco se emplea para la inflamación posoperatoria. Tanto el cetorolaco como el diclofenaco son eficaces en el tratamiento del edema macular cistoide secundario a la extracción de catarata y para aliviar el dolor después de un procedimiento refractivo corneal. Los NSAID tópicos y sistémicos a veces se relacionan con fusión y perforación corneal estéril, sobre todo en pacientes de edad avanzada con enfermedad en la superficie ocular, como el síndrome de ojo seco.

ANTIHISTAMÍNICOS Y ESTABILIZADORES DE LOS MASTOCITOS

La feniramina (capítulo 32) y antazolina, ambos antagonistas del receptor H_1, están formulados en combinación con nafazolina, un vasoconstrictor, para aliviar la conjuntivitis alérgica; también se usa difumarato de emedastina. El cromoglicato sódico tiene aplicación limitada en el tratamiento de la conjuntivitis que se considera mediada por alérgenos, como la conjuntivitis primaveral. La trometamina de lodoxamida y el pemirolast son estabilizadores de los mastocitos y están disponibles para uso oftálmico. El nedocromilo es otro estabilizador de la membrana de los mastocitos, tiene ciertas propiedades antihistamínicas. El clorhidrato de olopatadina, fumarato de cetotigeno, bepotastina y azelastina son antagonistas H_1 con propiedades estabilizadoras de los mastocitos. La epinastina es un antagonista de los receptores H_1 y H_2, y tiene actividad estabilizadora de los mastocitos.

INMUNOSUPRESORES

La ***ciclosporina*** tópica está aprobada para el tratamiento del ojo seco crónico acompañado de inflamación. El uso de ciclosporina se relaciona con descenso de los marcadores inflamatorios en la glándula lagrimal, aumento en la producción de lágrima y mejora en la visión y la comodidad. El ***interferón α-2b*** se usa en el tratamiento del papiloma conjuntival y en ciertos tumores conjuntivales.

FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS. En la cirugía para glaucoma, los antineoplásicos fluoruracilo y mitomicina (capítulo 61) mejoran el éxito de la cirugía filtrante porque limitan el proceso posoperatorio de cicatrización de la herida.

Usos terapéuticos. La mitomicina se usa en el periodo transoperatorio por aplicación subconjuntival en el sitio de la trabeculectomía. El fluoruracilo puede usarse durante la intervención en el sitio de la trabeculectomía y por vía subconjuntival durante el periodo posoperatorio. Ambos compuestos limitan el proceso de cicatrización; a veces, esto puede generar un tejido delgado, isquémico y avascular que tiende a romperse. Las fugas consecuentes pueden causar hipotonía (IOP baja) y aumentan el riesgo de infección. En la cirugía corneal, la mitomicina se usa en forma tópica. Este fármaco puede usarse para reducir el riesgo de formación de cicatrices después de procedimientos para eliminar opacidades corneales, y de manera profiláctica para evitar la generación de cicatrices corneales después de la queratectomía fotorrefractiva y fototerapéutica. La mitomicina también se usa para tratar ciertos tumores conjuntivales y corneales. Se recomienda tener cautela cuando se use mitomicina por la posibilidad de complicaciones oculares tardías graves.

El metotrexato intraocular (capítulo 61) es útil en el tratamiento de la uveítis y el edema macular cistoide. También se ha administrado para complicaciones infrecuentes de linfoma en el vítreo, un compartimiento inaccesible para la mayoría de los fármacos antineoplásicos.

FÁRMACOS USADOS EN LA CIRUGÍA OFTÁLMICA

Antisépticos preoperatorios. La yodopovidona se formula como solución oftálmica estéril al 5% para usarla antes de la operación como preparación de la piel periocular y para irrigar las superficies oculares, incluidas córnea, conjuntiva y fondos de saco palpebrales. Después de la irrigación, los tejidos expuestos se irrigan con solución salina estéril. La hipersensibilidad al yodo es una contraindicación.

Sustancias viscoelásticas. Estos compuestos ayudan en la cirugía ocular porque conservan espacios, mueven el tejido y protegen superficies. Tales sustancias se preparan con hialuronato, sulfato de condroitina o hidroxipropilmetilcelulosa y comparten las siguientes características físicas importantes: viscosidad, flujo en cizalla, elasticidad, cohesividad y capacidad de cobertura. Las complicaciones relacionadas con las sustancias viscoelásticas se deben al aumento transitorio de la IOP después de la operación.

Pegamento oftálmico. Aunque el adhesivo hístico de cianoacrilato no está aprobado por la FDA para el ojo, se usa mucho en el tratamiento de ulceraciones y perforaciones corneales. El pegamento de fibrinógeno se utiliza cada vez más en la superficie ocular para asegurar tejidos como la conjuntiva, membrana amniótica e injertos corneales laminares.

Gases para el segmento anterior. Los gases hexafluoruro de azufre (SF_6) y perfluoropropano se utilizan como sustitutos del vítreo durante la cirugía retiniana. Se administran en concentraciones no expandibles para tratar los desprendimientos de la membrana de Descemet, casi siempre después de la extracción de catarata. Estos desprendimientos pueden causar edema corneal leve a grave. El gas se inyecta en la cámara anterior para empujar la membrana de Descemet contra el estroma, donde en el caso ideal se readhiere y elimina el edema corneal.

Sustitutos de vítreo (cuadro 64-8). Se cuenta con varios compuestos, incluso gases, líquidos de perfluorocarbono y aceites de silicona. Su uso principal es la reaposición de la retina después de la vitrectomía, procedimientos de desprendimiento de membrana para vitreorretinopatía proliferativa complicada y desprendimientos de retina por tracción. El uso de gases expandibles conlleva el riesgo de complicaciones por aumento de la IOP, gas subretiniano, edema corneal y formación de catarata. Los gases se absorben durante varios días (en caso del aire) a dos meses (el perfluoropropano).

Los perfluorocarbonos (densidad específica 1.76 a 1.94) son más densos que el vítreo y ayudan a aplanar la retina cuando se conserva el vítreo. El aceite de silicona (polidimetilsiloxanos) se usa para el taponamiento prolongado de la retina. Las complicaciones por el uso de este aceite incluyen glaucoma, formación de catarata, edema corneal, queratopatía en banda y toxicidad retiniana.

Hemostasia quirúrgica y compuestos trombolíticos. La hemostasia tiene una función importante en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos y casi siempre se logra con coagulación térmica. La administración intravítrea de trombina ayuda a controlar la hemorragia intraocular durante la vitrectomía. Cuando se usa dentro del ojo puede causar una respuesta inflamatoria sustancial que se minimiza con la irrigación minuciosa después de lograr la hemostasia.

El *activador hístico del plasminógeno recombinante* (t-PA, alteplasa) (capítulo 30) se ha utilizado durante las operaciones intraoculares para ayudar a la evacuación de un hifema, coágulo subretiniano o una hemorragia vítrea que no se elimina. La alteplasa también se administra por vía subconjuntival e intracameral (administración intraocular controlada en el segmento anterior) para destruir coágulos sanguíneos que obstruyen el sitio de filtración en el glaucoma. La principal complicación del uso del tPA es la hemorragia.

Toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo, blefaroespasmo y trastornos relacionados. La toxina botulínica tipo A está aprobada por la FDA para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasmo causados por distonía, para

Cuadro 64-8

Sustitutos de vítreo.

COMPUESTO	DURACIÓN O VISCOSIDAD
Gases no expandibles	
Aire	Para aire: duración 5 a 7 días
Ar, CO_2, He, Kr, N_2, O_2	
Xe	Para Xe: duración 1 día
Gases expandibles	
Hexafluoruro de azufre (SF_6)	Duración 10 a 14 días
Octafluorociclobutano (C_4F_8)	
Perfluoroetano (CF_4)	Duración 10 a 14 días
Perfluoroetano (C_2F_6)	Duración 30 a 35 días
Perfluoropropano (C_3F_8)	Duración 55 a 65 días
Perfluoro-*n*-butano (C_4F_{10})	
Perfluoropentano (C_5F_{12})	
Aceites de silicona	
Aceites de silicona no fluorados	La viscosidad varía de 1 000 a 30 000 cs
Fluorosilicona	La viscosidad varía de 1 000 a 10 000 cs
Aceites de silicona de "alta tecnología"	Puede terminar como trimetilsiloxi o polifenilmetilsiloxano; no se reporta la viscosidad.

cs, centistoke (unidad de viscosidad).

arrugas faciales (líneas de la glabela), hiperhidrosis axilar y tortícolis espasmódica (distonía cervical). En el mercado estadounidense hay dos preparaciones de toxina botulínica tipo: toxina onabotulínica A y toxina abobotulínica A. Al impedir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la toxina botulínica A casi siempre causa parálisis transitoria de los músculos inyectados. Las complicaciones relacionadas con esta toxina incluyen visión doble (diplopía) y ptosis; raras veces hay diseminación distante del efecto de la toxina que pone en peligro la vida (horas o semanas después de la aplicación).

Compuestos utilizados para tratar el ojo ciego y doloroso. La inyección retrobulbar de etanol absoluto o al 95% puede aliviar el dolor crónico de un ojo ciego y doloroso. También se ha usado la clorpromazina retrobulbar. Este tratamiento va precedido de la administración de anestesia local. La infiltración local de los nervios ciliares produce alivio sintomático del dolor, pero pueden dañarse otras fibras, lo que causa parálisis de los músculos extraoculares, incluidos los párpados, o queratitis neuroparalítica. Es posible que las fibras sensitivas de los nervios ciliares se regeneren, por lo que a veces se requieren inyecciones repetidas para controlar el dolor.

EFECTOS SECUNDARIOS OCULARES DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS

Ciertos fármacos sistémicos tienen efectos secundarios oculares. Éstos varían desde leves e intrascendentes hasta graves y peligrosos para la visión. Los ejemplos se listan en las secciones siguientes.

Glaucoma. Hay reportes de que el anticonvulsivo topiramato causa derrames coroideos que causan glaucoma de ángulo cerrado.

Retina. Muchos fármacos tienen efectos secundarios tóxicos en la retina. Los fármacos antiartríticos y antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina pueden causar toxicidad retiniana central por un mecanismo desconocido. Con dosis normales, la toxicidad no aparece hasta ~ 6 años después de iniciar el fármaco. La suspensión del medicamento no revierte el daño, pero evita la toxicidad adicional. El tamoxifeno ocasiona maculopatía cristalina. El anticonvulsivo vigarabina causa constricción del campo visual concéntrica bilateral, progresiva y permanente en un alto porcentaje de pacientes.

Nervio óptico. Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo inhiben la PDE5 del cuerpo cavernoso para ayudar a alcanzar y mantener la erección. Estos fármacos también inhiben la PDE6, que controla la cantidad de cGMP en la retina; esto causa la visión de una tonalidad azul o fotosensibilidad. Muchos medicamentos pueden causar neuropatía óptica tóxica caracterizada por escotomas centrales bilaterales de crecimiento gradual y pérdida de la visión, como el etambutol, cloranfenicol y rifampicina. Los esteroides sistémicos o tópicos pueden elevar la IOP y causar glaucoma. Si no es posible suspender los esteroides, a menudo se requieren fármacos para el glaucoma, incluso cirugía filtrante.

Segmento anterior. Los esteroides están implicados en el desarrollo de cataratas. Si la rifabutina se usa junto con claritromicina o fluconazol para el tratamiento de infecciones oportunistas por el complejo *Mycobacterium avium* en personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se relaciona con iridociclitis, incluso hipopión. Este problema se resuelve con esteroides o la suspensión del fármaco.

Superficie ocular. La isotretinoína tiene un efecto secante en las mucosas, causa xerostomía y disfunción de las glándulas de Meibomio.

Córnea, conjuntiva y párpados. Los fármacos sistémicos pueden afectar la córnea, conjuntiva y párpados. Uno de los depósitos farmacológicos más frecuentes en la córnea se debe a la amiodarona, un fármaco para el corazón. Se deposita en la parte inferior y el centro de la córnea con un patrón espiral llamado *córnea verticilada* y se ve como un fino pigmento bronceado o pardo en el epitelio. Los depósitos pocas veces afectan la visión y rara vez son motivo para suspender el medicamento. Los depósitos desaparecen con lentitud cuando se suspende el fármaco. Otros compuestos, como la indometacina, atovacuona, cloroquina e hidroxicloroquina, pueden causar un patrón similar. Las fenotiazinas, como la clorpromazina y la tioridazina, pueden causar depósitos pigmentarios marrones en la córnea, conjuntiva y párpados. Por lo general no afectan la visión. Los depósitos oculares casi siempre persisten después de suspender el medicamento, incluso pueden agravarse. Las tetraciclinas pueden causar un cambio de coloración amarilla en la conjuntiva expuesta a la luz. La minociclina sistémica puede ocasionar una pigmentación azul grisácea en la esclerótica, más notoria en la zona interpalpebral.

FÁRMACOS USADOS COMO AUXILIARES EN EL DIAGNÓSTICO OCULAR

Varios compuestos se usan durante el examen ocular (p. ej., midriáticos, anestésicos tópicos, pigmentos para valorar la integridad de la superficie corneal), para facilitar la cirugía ocular (p. ej., midriáticos y mióticos, anestésicos tópicos y locales) y para ayudar a establecer un diagnóstico en casos de anisocoria y alteraciones de la retina (p. ej., medios de contraste intravenosos). Los fármacos autonómicos ya se describieron antes. Las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los pigmentos intravenosos y los anestésicos tópicos se describen a continuación.

Aplicaciones diagnósticas externas y del segmento anterior. La epífora (lagrimeo excesivo) y los trastornos superficiales de la córnea y conjuntiva son trastornos oculares externos frecuentes. Para valorar estos problemas se utilizan los pigmentos fluoresceína, rosa de Bengala y verde de lisamina. La ***fluoresceína*** (disponible como solución alcalina al 2%; soluciones inyectables al 10 y 25%, e impregnada en tiras de papel) revela los defectos epiteliales de la córnea y conjuntiva, así como el escape de humor acuoso que puede ocurrir después de un traumatismo o cirugía ocular. En presencia de epífora, la fluoresceína se usa para confirmar la permeabilidad del sistema nasolagrimal. Además, este pigmento se usa en la *tonometría por aplanamiento* (medición de la IOP) y para ayudar a determinar el ajuste apropiado de las lentes de contacto rígidas y semirrígidas. La fluoresceína está disponible en combinación con proparacaína o benoxinato para procedimientos en los que se requiere un agente revelador junto con un anestésico tópico. El fluorexón, una solución fluorescente de alto peso molecular, se usa cuando está contraindicada la fluoresceína (como cuando hay lentes de contacto colocadas). El ***rosa de Bengala*** y el ***verde de lisamina*** (disponibles en tiras de papel impregnadas) tiñen el tejido desvitalizado en la córnea y conjuntiva.

Aplicaciones diagnósticas para el segmento posterior. La integridad de las barreras epiteliales hematorretinianas y el epitelio pigmentario de la retina pueden examinarse de manera directa por angiografía retiniana con la administración intravenosa de ***fluoresceína sódica*** o ***verde de indocianina***. Estos compuestos a menudo causan náusea y pueden desencadenar reacciones alérgicas graves en personas susceptibles.

TRATAMIENTO DE LA NEOVASCULARIZACIÓN RETINIANA Y DEGENERACIÓN MACULAR

La verteporfina está aprobada para el tratamiento fotodinámico de la forma exudativa de ARMD con predominio de membranas neovasculares coroideas típicas. La verteporfina también se utiliza en el tratamiento de la neovascularización coroidea típica causada por trastornos como la miopía patológica y en la sospecha de síndrome de histoplasmosis ocular. Este fármaco se administra por vía intravenosa; una vez que llega a la circulación coroidea, se activa con la luz de una fuente láser no térmica. La activación del compuesto en presencia de oxígeno genera radicales libres, lo que causa daño vascular y activación plaquetaria subsiguiente, trombosis y oclusión de los vasos nuevos anormales coroideos. La semivida del fármaco es de 5 a 6 h; se elimina sobre todo en las heces. Los efectos secundarios incluyen cefalea, reacciones en el sitio de inyección y trastornos visuales. Este fármaco causa fotosensibilidad temporal; los pacientes deben evitar la exposición de la piel o los ojos a la luz solar directa o iluminación artificial brillante durante cinco días después de recibirlo.

El pegaptanib es un antagonista selectivo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) aprobado para la ARMD neovascular (húmeda). El $VEGF_{165}$ induce la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular y la inflamación, acciones que parecen contribuir al avance de la forma neovascular (húmeda) de ARMD, una causa sustancial de ceguera. El pegatinib inhibe el $VEGF_{165}$ por unión de los receptores para VEGF; se administra en dosis de 0.3 mg cada seis semanas por inyección intravítrea. Después de la inyección, los pacientes deben vigilarse en busca de aumento en la IOP y endoftalmitis. Se han reportado casos raros de anafilaxia y reacciones anafilactoides.

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante consistente en porciones de los receptores 1 y 2 para el VEGF, actúa como un receptor señuelo soluble para VEGF-A. Está aprobado para la forma neovascular (húmeda) de ARMD. El aflibercept (2 mg) se administra una vez cada cuatro semanas por inyección intravítrea durante 12 semanas, seguido por 2 mg cada ocho semanas. Los efectos secundarios graves incluyen dolor o enrojecimiento ocular, inflamación, trastornos visuales, fotosensibilidad, cefalea, entumecimiento súbito de un lado del cuerpo, confusión y problemas con el habla y el equilibrio. El fármaco está contraindicado en pacientes con infección o inflamación ocular activa.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra VEGF-A, por lo que inhibe la proliferación y el crecimiento tumoral (capítulo 62).

El ranibizumab es una variante del bevacizumab en el que se maduró la afinidad del dominio Fab. Ambos fármacos se aplican por inyección intravítrea y a menudo se aplican cada semana o cada mes como régimen de mantenimiento. Ambos se relacionan con riesgo de apoplejía.

ANESTÉSICOS EN PROCEDIMIENTOS OFTÁLMICOS

Los anestésicos tópicos usados en la oftalmología clínica incluyen la proparacaína y tetracaína en gotas, la lidocaína en gel (capítulo 20) y la cocaína intranasal.

La cocaína puede usarse por vía intranasal combinada con anestesia tópica para el cateterismo del sistema nasolagrimal. La lidocaína y bupivacaína se usan para la infiltración y la anestesia quirúrgica por bloqueo retrobulbar. Las complicaciones potenciales y los riesgos se relacionan con reacciones alérgicas, perforación del globo, hemorragia e inyecciones vascular o subdural. Para la extracción de catarata bajo anestesia tópica se usan lidocaína (1%) sin conservador, que se introduce en la cámara anterior, y la lidocaína en jalea al 2% que se coloca en la superficie ocular durante la preparación preoperatoria del paciente. La mayoría de los fármacos inhalables y depresores del SNC

reducen la IOP. Una excepción es la ketamina, que causa incremento de la IOP. En caso de rotura del globo ocular, la anestesia debe elegirse con cuidado para evitar fármacos que despolaricen los músculos extraoculares, ya que su contracción podría causar la expulsión del contenido intraocular.

VITAMINA A

Las deficiencias vitamínicas pueden alterar la función ocular, en particular la deficiencia de vitamina A (cuadro 64-9). Para la visión, la forma funcional de la vitamina A es el *retinal*, su deficiencia interfiere con la visión en luz tenue, lo que contribuye al trastorno conocido como *ceguera nocturna* (nictalopía).

Química y terminología. *Retinoide* se refiere al compuesto químico *retinol* y otros derivados naturales muy relacionados. Los retinoides, que ejercen la mayoría de sus efectos mediante la unión con receptores nucleares específicos y modulan la expresión génica, también incluyen análogos sintéticos con estructura relacionada que siempre tienen actividad semejante a la del retinol (vitamina A). El pigmento vegetal purificado caroteno (provitamina A) es una fuente diversa de vitamina A. El caroteno β es el carotenoide más activo que hay en las plantas. Las fórmulas estructurales del caroteno β y la familia A de retinoides se muestran en la figura 64-6. Los análogos del ácido retinoico que se usan en la clínica se describen con detalle en el capítulo 65.

RETINAL Y EL CICLO VISUAL

La fotorrecepción se realiza mediante dos tipos de células retinianas especializadas, los *bastones* y los *conos*. Los bastones son muy sensibles a la luz de baja intensidad; los conos actúan como receptores de luz muy intensa y permiten la visión a color. El cromóforo de ambos tipos de células es el 11-*cis*-retinal. El holorreceptor de los bastones se denomina *rodopsina*, una combinación de la proteína opsina y 11-*cis*-retinal unido como grupo prostético. Los tres distintos tipos de conos (rojos, verdes y azules) contienen proteínas fotorreceptoras individuales relacionadas, con respuesta óptima a luz de distinta longitud de onda cada uno. La figura 64-7 resume la vía de señalización iniciada por la absorción de un fotón por el 11-*cis*-retinal en los bastones.

DEFICIENCIA DE VITAMINA A Y VISIÓN. Las personas con deficiencia de vitamina A pierden la capacidad para adaptarse a la oscuridad. Se altera más la función de los bastones que la de los conos. Cuando se agota el retinol del hígado y la sangre, casi siempre con concentraciones plasmáticas < 0.2 mg/L (0.70 μM), caen las concentraciones de retinol y rodopsina en la retina. A menos que se resuelva la carencia, la opsina, que carece del efecto estabilizador del retinal, se deteriora y sobreviene el daño anatómico del segmento externo de los bastones.

Cuadro 64-9

Efectos oftálmicos de algunas deficiencias vitamínicas y de la deficiencia de cinc.

DEFICIENCIA	EFECTOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR	EFECTOS EN EL SEGMENTO POSTERIOR
Vitamina		
A (retinol)	Conjuntiva (manchas de Bitot, xerosis) Córnea (queratomalacia, queratopatía punteada)	Retina (nictalopia, síntesis alterada de rodopsina), epitelio pigmentario de la retina (hipopigmentación).
B_1 (tiamina)	– – – – –	Nervio óptico (atrofia temporal con defecto correspondiente en el campo visual).
B_6 (piridoxina)	Córnea (neovascularización)	Retina (atrofia girata).
B_{12} (cianocobalamina)	– – – – –	Nervio óptico (atrofia temporal con defecto correspondiente en el campo visual).
C (ácido ascórbico)	Cristalino (¿formación de catarata?)	– – – – –
E (tocoferol)	– – – – –	Retina y epitelio pigmentario de la retina (¿degeneración macular?).
Ácido fólico	– – – – –	Oclusión venosa.
K	Conjuntiva (hemorragia) Cámara anterior (hifema)	Retina (hemorragia).
Cinc	– – – – –	Retina y epitelio pigmentario de la retina (¿degeneración macular?).

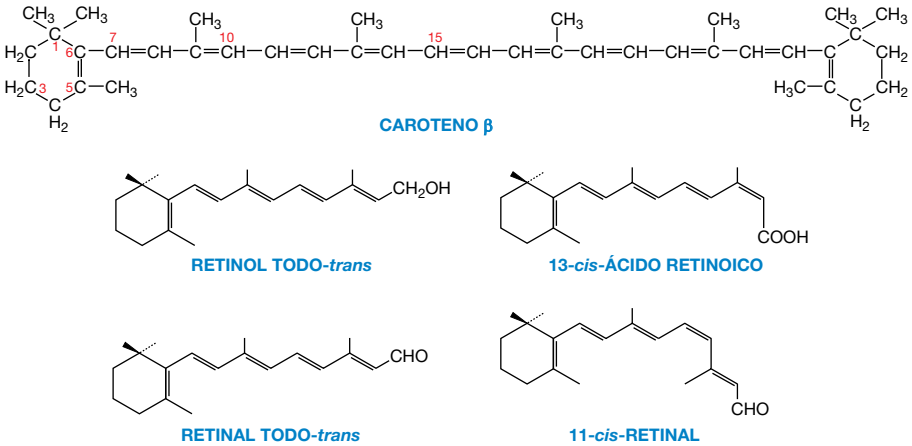


Figura 64-6 *Caroteno β y algunos miembros de la familia de retinoides de la vitamina A.*

Vitamina A y estructuras epiteliales. En presencia de retinol o ácido retinoico, las células epiteliales basales se estimulan para producir moco. Las concentraciones excesivas de retinol inducen la producción de una capa espesa de mucina, inhibición de la queratinización y la presentación de las células caliciformes. En ausencia de vitamina A, las células caliciformes mucosas desaparecen y se sustituyen por células basales, cuya proliferación se estimula. Estos eventos afectan y cambian el epitelio original con otro estratificado y queratinizado. La supresión de las secreciones normales causa irritación e infección. La reversión de estos cambios se logra con la administración de retinol, ácido retinoico u otros retinoides. Cuando este proceso ocurre en la córnea, la hiperqueratinización grave (con xeroftalmia) puede causar ceguera permanente. Las causas frecuentes de la hipovitaminosis A incluyen desnutrición y cirugía bariátrica.

El ácido retinoico influye en la expresión génica mediante la combinación con receptores nucleares (figuras 3-12 y 6-8). Existen dos familias de receptores para retinoides: los receptores para ácido retinoico (RAR) y los receptores X para retinoide (RXR). El ligando endógeno para RXR es el ácido 9-*cis*-retinoico.

Usos terapéuticos. La deficiencia nutricional de vitamina A causa *xeroftalmia*, una enfermedad progresiva caracterizada por *nictalopia* (ceguera nocturna), *xerosis* (sequedad) y *queratomalacia* (adelgazamiento corneal), y que puede conducir a la perforación corneal. El tratamiento con vitamina A revierte el trastorno, pero una vez que se perfora la córnea, la ceguera sobreviene de manera rápida e irreversible. La vitamina A también participa en la diferenciación epitelial y es probable que participe en la curación de la herida epitelial corneal. La recomendación actual para la retinitis pigmentosa es administrar 15 000 UI de palmitato de vitamina A al día bajo la supervisión de un oftalmólogo y evitar las dosis altas de vitamina E. Los estudios clínicos sugieren una reducción en el riesgo de avance de algunos tipos de ARMD con las dosis altas de vitaminas C (500 mg), E (400 UI), caroteno β (15 mg), óxido cúprico (2 mg) y cinc (80 mg).

COMPUESTOS HUMECTANTES Y SUSTITUTOS LAGRIMALES

El tratamiento actual de los ojos secos casi siempre incluye instilación de lágrimas artificiales y lubricantes oftálmicos. En general, los sustitutos lagrimales son soluciones hipotónicas o isotónicas compuestas por electrólitos, surfactantes, conservadores y algún compuesto que aumente la viscosidad y prolongue el tiempo de residencia en el fondo de saco y la película lagrimal corneal.

Los compuestos más usuales para aumentar la viscosidad son polímeros de celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polisorbato, aceite mineral, glicerina y dextrano. Los sustitutos lagrimales están disponibles como preparaciones con o sin conservadores. La viscosidad del sustituto lagrimal depende de su formulación exacta y varía desde la acuosa hasta la semejante a un gel. Algunas formulaciones lagrimales también incluyen un vasoconstrictor, como la nafazolina, fenilefrina o tetrahidrozolina. El ***tiloxapol*** se comercializa como preparación oftálmica disponible en mostrador y se usa para mejorar la comodidad de las prótesis oculares. Los ungüentos lubricantes están compuestos de una mezcla de petrolato blanco, aceite mineral, lanolina líquida o alcohólica y, a veces, un conservador. Estas formulaciones muy viscosas causan visión borrosa, por lo que se usan sobre todo al ir a dormir, en pacientes graves o en trastornos con ojos muy secos. Existe un inserto oftálmico de hidroxipropilcelulosa que se coloca en el fondo del saco inferior y se disuelve durante el día como tratamiento de los ojos secos.

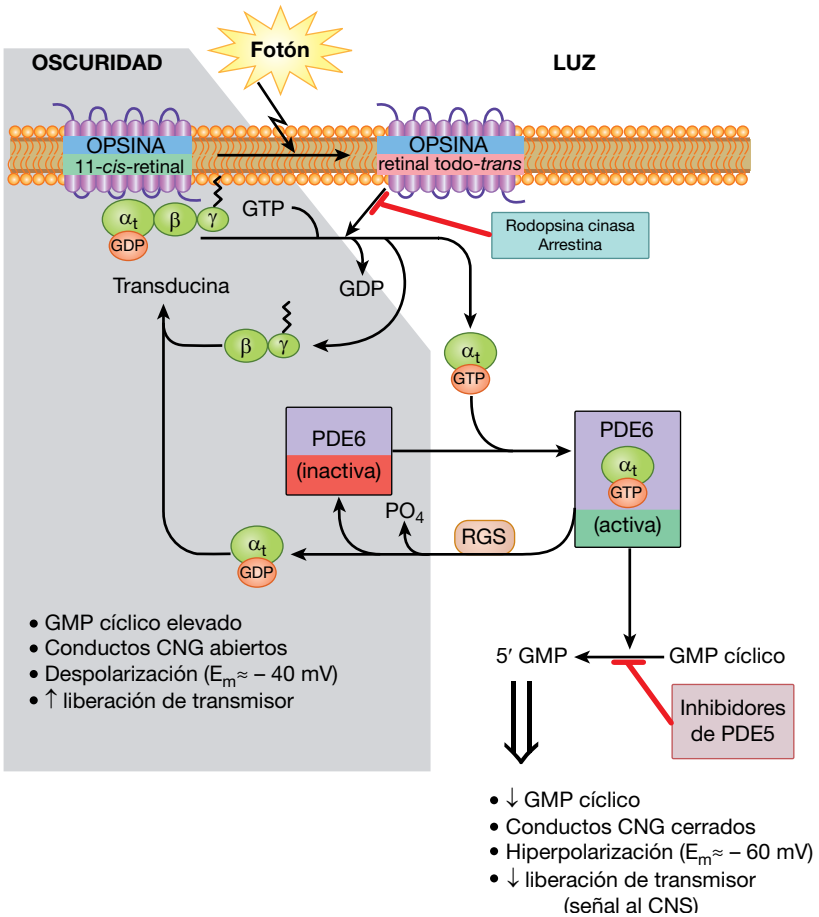


Figura 64-7 *Visión farmacológica de la señalización del fotorreceptor.* El sistema es un ejemplo de la señalización de GPCR. El estado basal (OSCURIDAD) se representa con el área sombreada de la izquierda. La señal, un fotón, activa el receptor, la rodopsina, lo que induce la isomerización del 11-*cis*-retinal a retinal todo-*trans* e inicia las reacciones a la LUZ (al lado derecho de la figura). Las principales características de los estados en OSCURIDAD y LUZ se resumen en los recuadros en la parte inferior de cada sección. La actividad de la guanilato ciclasa es constitutiva y se intensifica con Ca^{2+}. El Na^+, sobre todo, y algo de Ca^{2+} entran por los conductos CNG, lo que contribuye a la despolarización. El intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX), la Na^+/K^+-ATP-asa y las corrientes de K^+ se activan y contribuyen a la hiperpolarización. Los inhibidores de la PDE5, como el sildenafilo, también inhiben la PDE6, lo que causa un tono azulado de la visión. α_t, subunidad α de la transducina; CNG, activado por nucleótido cíclico (*cyclic nucleotide gated*).

Usos terapéuticos. La enfermedad ocular local, como la blefaritis, rosácea ocular, penfigoide ocular, quemaduras químicas o distrofias corneales, pueden alterar la superficie ocular y cambiar la composición lagrimal. El tratamiento adecuado del ojo seco incluye la terapéutica para la enfermedad concomitante y quizá la adición de sustitutos lagrimales, tapones puntuales (véase "Absorción") o ciclosporina oftálmica (véase Inmunosupresores). También existen diversos trastornos sistémicos que se manifiestan con xeroftalmia, incluidos el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, deficiencia de vitamina A, síndrome de Stevens-Johnson y tracoma. Es posible que el tratamiento de la enfermedad sistémica no elimine los síntomas de los ojos secos; a veces están indicados el tratamiento crónico con sustitutos lagrimales, ciclosporina oftálmica, inserción de tapones puntuales, colocación de implantes disolubles de colágena o la oclusión quirúrgica del sistema de drenaje lagrimal. Puede usarse ciclosporina oftálmica para aumentar la producción de lágrima en pacientes con inflamación ocular relacionada con queratoconjuntivitis seca.

COMPUESTOS OSMÓTICOS

Los principales fármacos osmóticos para uso ocular son la glicerina, manitol y solución salina hipertónica. La glicerina y el manitol se usan en el tratamiento de corto plazo del aumento en la IOP. En ocasiones esporádicas, estos

compuestos se usan durante una intervención quirúrgica para deshidratar el humor vítreo antes de realizar procedimientos en el segmento anterior. Muchos pacientes con glaucoma agudo no toleran los medicamentos orales debido a la náusea; por tanto, es preferible la administración intravenosa de manitol, de acetazolamida o de ambos, sobre la administración oral de glicerina. Estos fármacos deben usarse con cautela en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal.

El edema corneal es un signo clínico de disfunción endotelial y los compuestos osmóticos tópicos son eficaces para deshidratar la córnea. El cloruro de sodio está disponible en solución acuosa y en ungüento; también existe la glicerina tópica. Sin embargo, como causa dolor al contacto con la córnea y conjuntiva, su empleo se limita a la valoración urgente de las estructuras del ángulo de filtración. En general, cuando el edema corneal es secundario al glaucoma agudo, es preferible el uso de un compuesto osmótico oral para reducir la IOP sobre la glicerina tópica, que sólo aclara la córnea de manera transitoria. El descenso de la IOP ayuda a aclarar la córnea de manera más permanente, y permite visualizar el ángulo de filtración por gonioscopia y obtener una vista clara del iris, en caso necesario para realizar una iridotomía con láser.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com

capítulo 65

Farmacología dermatológica

La piel es un órgano multifuncional y con diversos compartimientos. La figura 65-1 esquematiza las características generales de la estructura de la piel y las vías de absorción percutáneas. Se pueden aplicar fármacos a la piel con dos propósitos: tratar en forma directa trastornos cutáneos y llevar fármacos a otros tejidos.

El tratamiento no farmacológico de las enfermedades dérmicas incluye el espectro electromagnético completo, aplicado mediante fuentes distintas, como láser, rayos X, luz visible y luz infrarroja. Estas modalidades se pueden usar solas o con la finalidad de mejorar la penetración o alterar la naturaleza de fármacos y profármacos. El enfriamiento y la ecografía son otros tratamientos físicos que modifican la estructura epidérmica para tratarla en forma directa o intensificar la absorción percutánea de los compuestos. Se utilizan sustancias químicas para reducir el efecto de varias longitudes de onda de luz ultravioleta (UV) y radiación ionizante.

Estrato córneo. El estrato córneo (5 a 600 μm exteriores) es la principal barrera contra la absorción percutánea de fármacos y la pérdida de agua corporal. Muchos fármacos pueden penetrar el estrato córneo y crear un depósito que se difunde al resto de la piel aun *después* de que cesa la aplicación tópica. El estrato córneo varía en espesor y es más grueso en la palma de la mano y la planta del pie (400 a 600 μm), seguido por el estrato córneo del cuerpo en general (10 a 16 μm) y el escroto (5 μm). Las regiones facial y posauricular poseen el estrato córneo más delgado.

Epidermis viva. Las capas vivas de la epidermis con células metabólicamente activas forman una capa de casi 100 μm de espesor (figura 65-2). Intercaladas en la epidermis viva hay células productoras de pigmento (melanocitos), células dendríticas presentadoras de antígenos (células de Langerhans) y otras células inmunitarias (células T γ-δ); en la epidermis enferma puede haber muchas células inmunológicas, incluidos linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, que se afectan en forma directa por los fármacos aplicados.

Dermis y vasos sanguíneos. El plexo capilar superficial entre la epidermis y la dermis es el sitio de mayor absorción sistémica de los fármacos cutáneos (figura 65-1). Tiene también gran cantidad de vasos linfáticos. Por debajo de la dermis de 1.2 mm de espesor, donde el colágeno y proteoglucanos pueden unir fármacos, los blancos terapéuticos farmacológicos incluyen mastocitos (residentes permanentes y productores de muchos mediadores inflamatorios) y células inmunitarias infiltradas productoras de citocinas. Los folículos pilosos forman una vía rica en lípidos para absorción de fármacos. Al parecer, las glándulas sudoríparas no son un medio para la absorción de fármacos. Algunos compuestos (p. ej., griseofulvina, cetoconazol) se excretan por la piel a través de esta vía.

MECANISMOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA. El paso a través de la capa exterior es el que limita la velocidad de absorción percutánea. Las características preferibles de fármacos tópicos incluyen baja masa molecular (≤ 600 Da), adecuada liposolubilidad e hidrosolubilidad y un alto coeficiente de partición para que el fármaco se escinda en forma selectiva del vehículo al estrato córneo. Con excepción de partículas muy pequeñas, los iones y las moléculas polares hidrosolubles no penetran en grado considerable a través de un estrato córneo intacto. Casi nunca se cuantifica la cantidad exacta de fármaco que entra o sale de la piel en situaciones clínicas; más bien, el punto clínico culminante (p. ej., la reducción de la inflamación) constituye por lo regular el efecto deseado.

Un estrato córneo hidratado permite una mayor absorción percutánea y a menudo se logra mediante la selección de fármacos formulados en vehículos de oclusión como ungüentos y el uso de películas plásticas, vendas o bolsas para manos y pies, o gorras de baño para la cabeza, o con el uso de fármacos que se impregnan en parches o cintas. La oclusión puede vincularse con aumento del crecimiento de bacterias que producen infección (foliculitis) o maceración y fisuras en la epidermis. El transporte de la mayor parte de los fármacos es un proceso termodinámico pasivo y por lo general el calor aumenta la penetración. También se puede usar energía ecográfica o vibración inducida por láser para incrementar la absorción percutánea. Esta última puede funcionar al producir lagunas en el estrato córneo.

La epidermis contiene diversos sistemas enzimáticos capaces de metabolizar fármacos que llegan a este compartimiento. Una isoforma CYP específica, la CYP26A1, metaboliza el ácido retinoico y puede controlar su concentración en la piel. Además, en los queratinocitos humanos hay proteínas transportadoras (OATP) que modulan la entrada o salida (MDR, glucoproteína P) de ciertos xenobióticos. Variantes genéticas de enzimas que regulan la entrada y salida celular de metotrexato se han vinculado con su toxicidad y efectividad en pacientes con psoriasis.

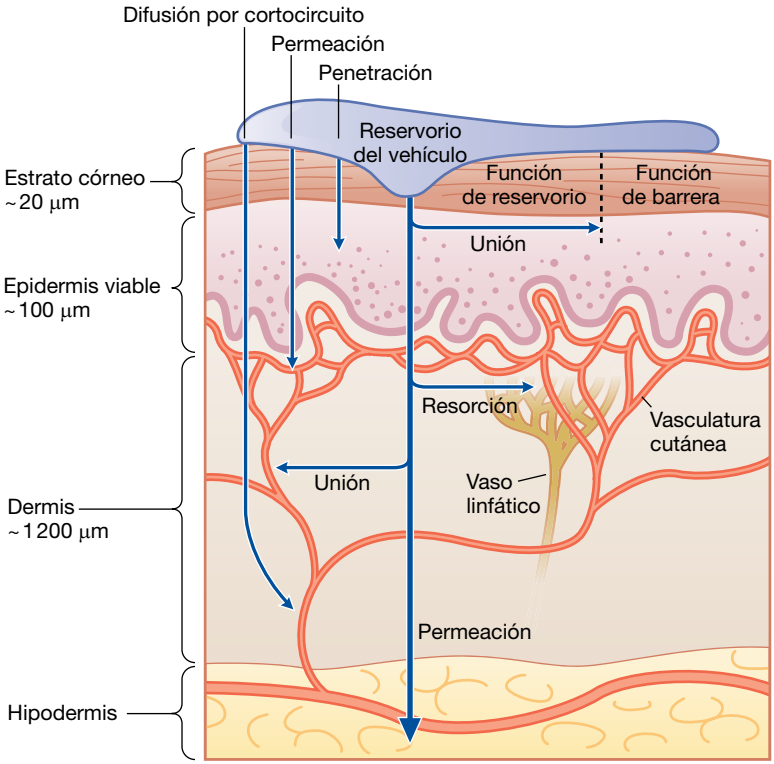


Figura 65-1 *Administración cutánea de fármacos*. Diagrama que representa los tres compartimientos de la piel y su relación con la administración de fármacos: superficie, estrato y tejidos viables. Tras la aplicación de un fármaco sobre la superficie ocurren evaporación y alteraciones estructurales/de composición que determinan la biodisponibilidad del fármaco. El estrato córneo limita la difusión de componentes hacia la piel viable y el cuerpo. Tras su absorción, los compuestos se unen a blancos dentro de los tejidos viables o se difunden dentro de los tejidos viables hacia la vasculatura cutánea, y de ahí hacia las células internas y órganos. (Reproducida con autorización de Wolff K., *et al.*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008, figura 215-1. Copyright © 2008 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.)

IMPLICACIONES FARMACOLÓGICAS DE LA ESTRUCTURA EPIDÉRMICA. El personal médico, cuando planea la aplicación tópica de fármacos (cuadro 65-1), debe considerar la dosis apropiada y la frecuencia de aplicación, extensión y condición de la barrera de permeabilidad, edad y peso del paciente, forma física de la preparación que se aplica y la vía de administración (intralesional o sistémica). Los diversos vehículos farmacológicos tienen ventajas y desventajas específicas (cuadro 65-2). Los vehículos más recientes incluyen formulaciones de liposomas y microgel que pueden mejorar la solubilización de ciertos fármacos, aumentar por tanto su penetración tópica y disminuir la irritación. *Los niños tienen una mayor relación de superficie a masa que los adultos, de tal modo que la misma cantidad de fármaco tópico puede producir una mayor exposición sistémica.*

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides poseen propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. Se administran en forma local, mediante aplicación tópica e intralesional, y de manera sistémica a través de las vías intramuscular, intravenosa y oral. Los mecanismos de acción de los glucocorticoides se revisan en el capítulo 42.

GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS. Los glucocorticoides tópicos se han agrupado en siete clases en orden de potencia decreciente (cuadro 65-3).

Usos terapéuticos. Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias responden a la administración tópica o intralesional de glucocorticoides. La absorción varía entre un área del cuerpo y otra; el esteroide se selecciona con base en su potencia, el sitio de afectación y la gravedad de la enfermedad cutánea. A menudo se utiliza al principio un esteroide más potente, seguido por uno de menor potencia. Para los glucocorticoides tópicos es suficiente la aplicación dos

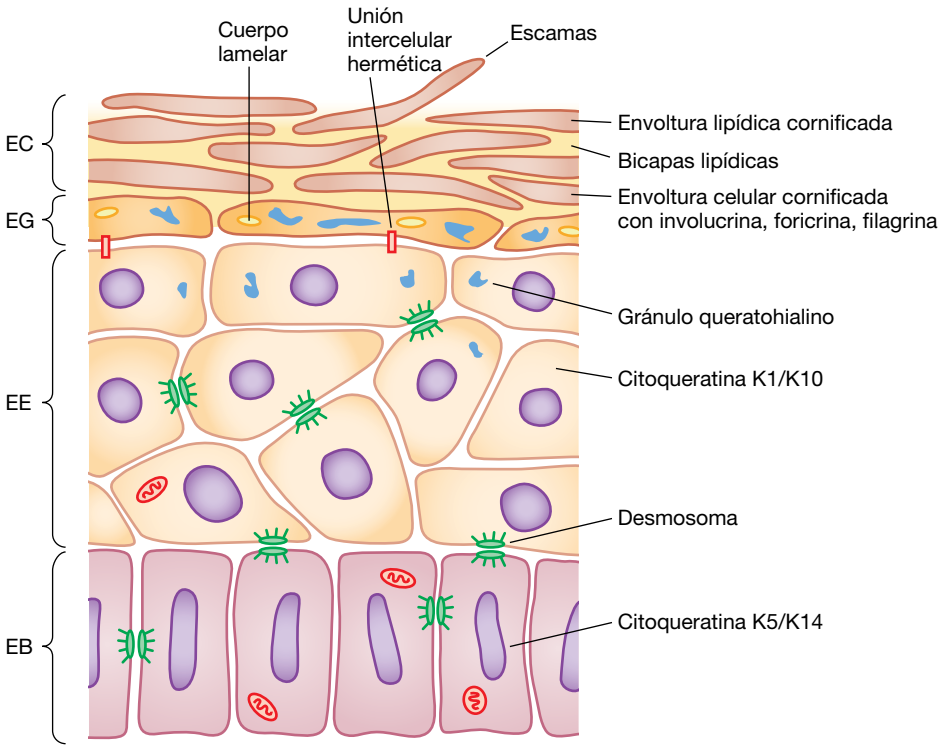


Figura 65-2 *Estructura de la epidermis.* La epidermis madura de forma progresiva del estrato basal (EB) hacia el estrato espinoso (EE), estrato granuloso (EG) y estrato córneo (EC). Existen importantes proteínas estructurales y metabólicas que se producen en capas específicas de la epidermis. (Reproducida con autorización de Wolff K., *et al.*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008, figura 45-2. Copyright © 2008 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.)

veces al día; la aplicación más frecuente no mejora la respuesta. En general, se deben emplear sólo glucocorticoides no fluorados en la cara o áreas cubiertas, como las axilas o la ingle. Los preparados intralesionales de glucocorticoides incluyen preparaciones insolubles de acetonuro y hexacetonuro de triamcinolona, que se disuelven gradualmente y tienen por tanto una acción prolongada.

Toxicidad. El uso crónico de glucocorticoides tópicos de clase 1 puede causar atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, púrpura y erupciones acneiformes. Dado que puede surgir dermatitis peribucal y rosácea tras la aplicación de compuestos fluorados en la cara, no se deben utilizar en este sitio. La oclusión eleva el riesgo de supresión de HPA.

GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se usa para enfermedades dermatológicas graves y se reserva en general para dermatitis alérgica de contacto por plantas (p. ej., hiedra venenosa) y para dermatosis vesiculoampollares que ponen en peligro la vida, como el pénfigo vulgar y el penfigoide ampollar. La administración crónica de glucocorticoides orales es problemática, debido a los efectos secundarios relacionados con su empleo prolongado (capítulo 42).

Cuadro 65-1

Consideraciones importantes cuando se aplica un fármaco a la piel.

¿Cuáles son las vías de absorción de la piel intacta y la piel enferma?
¿Cómo afecta la composición química del fármaco a la penetración?
¿Cómo afecta el vehículo a la penetración?
¿Qué cantidad del fármaco penetra la piel?
¿Cuáles son los objetivos farmacológicos buscados?
¿Qué factores del hospedador y genéticos influyen en la función del fármaco en la piel?

Cuadro 65-2

Vehículos para fármacos aplicados en forma tópica.

	CREMA	UNGÜENTO	GEL/ESPUMA	SOLUCIÓN/LOCIÓN/ESPUMA
Base física	Emulsión de aceite en agua	Agua en aceite	Emulsión soluble en agua	Solución: fármaco disuelto Loción: fármaco suspendido Aerosol: propulsor con fármaco Espuma: fármaco con surfactante como espumador y propulsor
Solvente	> 31% de agua (hasta 80%)	< 25% de agua	Contiene polietilenglicoles solubles en agua	Puede ser acuosa o alcohólica
Ventaja farmacológica	Deja el fármaco concentrado en la superficie de la piel	Película oleosa protectora sobre la piel	Concentra el fármaco en la superficie tras la evaporación	
Ventajas para el paciente	Se extiende y se remueve con facilidad Sin sensación grasosa	Se extiende con facilidad Retrasa la evaporación del agua Proporciona un efecto refrescante	No mancha Sin grasa Apariencia clara	Poco residuo en la piel cabelluda
Áreas en el cuerpo	En la mayoría de los lugares	Evitar áreas intertriginosas	Espuma bien en el cabello y otros lugares con vello	Las soluciones y espumas son bien aceptadas en la piel cabelluda
Desventajas	Requiere preservadores	Grasoso a muy grasoso Mancha la ropa	Requiere preservadores Mucho alcohol puede ser desecante	
Oclusión	Baja	Moderada a alta Aumenta la humedad de la piel		
Aspectos de composición	Requiere humectantes (glicerina, glicoles) como humectantes Fase oleosa con alcohol de cadena larga para estabilidad y consistencia suave Tiene bases para absorción: petrolato hidrofílico	Requiere surfactantes para impedir la separación de fases Hidrocarburo	Microesferas o microesponjas pueden ser formuladas en geles	

Por lo regular se prefiere el intervalo de administración diario matutino con prednisona, aunque en forma ocasional se usa dosis dividida para mejorar su eficacia. Se observan menos efectos secundarios con intervalo de administración de días alternados; si se requiere tratamiento crónico, se reduce la prednisona a cada tercer día en cuanto resulta práctico. El tratamiento de pulsos, con grandes dosis intravenosas de succinato de sodio y metilprednisolona, es una opción para casos graves de pioderma gangrenoso resistente, pénfigo vulgar, lupus eritematoso sistémico con enfer-

Cuadro 65-3

Potencia de glucocorticoides tópicos seleccionados.

CLASE DE FÁRMACO[a]	NOMBRE GENÉRICO, FORMULACIÓN
1	Crema de dipropionato de betametasona, ungüento al 0.05% (en vehículo optimizado) Crema de propionato de clobetasol, ungüento al 0.05% Diacetato de diflorasona, ungüento al 0.05% Propionato de halobetasol, ungüento al 0.05%
2	Amcinonida, ungüento al 0.1% Dipropionato de betametasona, ungüento al 0.05% Desoximetasona, crema, ungüento al 0.25%, gel al 0.05% Diacetato de diflorasona, ungüento al 0.05% Fluocinonida, crema, ungüento, gel al 0.05% Halcinonida, crema, ungüento al 0.1%
3	Dipropionato de betametasona, crema al 0.05% Valerato de betametasona, ungüento al 0.1% Diacetato de diflorasona, crema al 0.05% Acetonuro de triamcinolona, ungüento al 0.1%, crema al 0.5%
4	Amcinonida, crema al 0.1% Desoximetasona, crema al 0.05% Acetonuro de fluocinolona, crema al 0.2% Acetonuro de fluocinolona, ungüento al 0.025% Flurandrenolida, ungüento al 0.05%, cinta de 4 $\mu g/cm^2$ Valerato de hidrocortisona, ungüento al 0.2% Acetonuro de triamcinolona, ungüento al 0.1% Furoato de mometasona, crema, ungüento al 0.1%
5	Dipropionato de betametasona, loción al 0.05% Valerato de betametasona, crema, loción al 0.1% Acetonuro de fluocinolona, crema al 0.025% Flurandrenolida, crema al 0.05% Butirato de hidrocortisona, crema al 0.1% Valerato de hidrocortisona, crema al 0.2% Acetonuro de triamcinolona, crema, loción al 0.1% Acetonuro de triamcinolona, crema al 0.025%
6	Dipropionato de alclometasona, crema, ungüento al 0.05% Desonida, crema al 0.05% Acetonuro de fluocinolona, crema, solución al 0.01%
7	Fosfato de sodio y dexametasona, crema al 0.1% Hidrocortisona, crema, ungüento, loción al 0.5, 1.0, 2.5%

[a] *La clase 1 es la más potente; la clase 7 la menos potente.*

medad multisistémica, y dermatomiositis. La dosis habitual es de 0.5 a 1 g administrados durante 2 a 3 h. Una infusión más rápida se ha vinculado con mayores tasas de hipotensión, desplazamientos electrolíticos y arritmias cardiacas.

Toxicidad y seguimiento. Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos sistémicos, como se describe en el capítulo 42. La mayoría de los efectos secundarios depende de la dosis.

RETINOIDES

Los *retinoides* comprenden compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad biológica similar a la de la vitamina A, o se unen a receptores nucleares para retinoides (figuras 3-12 y 6-8). Las características de retinoides tópicos y sistémicos se resumen en los cuadros 65-4 y 65-5. Los retinoides sistémicos se utilizan para tratar acné y trastornos de queratinización.

Los *retinoides de primera generación* incluyen al retinol (vitamina A), tretinoína (ácido todo-*trans*-retinoico; ácido de vitamina A), isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) y alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico). Los *retinoides de segunda generación*, también conocidos como retinoides aromáticos, comprenden la acitretina y el metoxsalén (también llamado etretinato, no comercializado en Estados Unidos). Los *retinoides de tercera generación* se diseñaron para optimizar la unión selectiva de receptores e incluyen al tazaroteno, bexaroteno y adapaleno.

Cuadro 65-4

Retinoides tópicos.

FÁRMACO	FORMULACIÓN	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	CATEGORÍA DE EMBARAZO	IRRITABILIDAD
Tretinoína	Crema al 0.02, 0.025, 0.05, 0.1% Gel al 0.01, 0.025, 0.04% Solución al 0.05, 0.1%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	C	++
Tazaroteno	Crema al 0.05, 0.1% Gel al 0.05, 0.1%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	X	++++
Adapaleno	Crema al 0.l, 0.3% Gel al 0.l, 0.3% Solución al 0.1%	RAR-β, RAR-γ	C	+
Alitretinoína	Gel al 0.1%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	D	++
Bexaroteno	Gel al 1%	RXR-α, RXR-β, RXR-γ	X	+++

Mecanismo de acción. Los retinoides ejercen sus efectos sobre la expresión génica al activar a dos familias de receptores, *receptores de ácido retinoico* (RAR) y *receptores de retinoide X* (RXR), que son miembros de la superfamilia de receptores de esteroides. Tras unirse a un retinoide, RAR y RXR forman heterodímeros (RAR-RXR), que de modo subsecuente se unen a secuencias de DNA específicas llamadas *elementos que responden a ácido retinoico* (RARE), que activan a la transcripción de genes cuyos productos producen los efectos farmacológicos deseados de estos fármacos y sus efectos secundarios indeseados (cuadro 6-5 y figuras 3-12 y 6-8).

Acciones terapéuticas objetivo. Los retinoides que se dirigen a los RAR afectan en forma predominante la diferenciación y la proliferación celulares; los retinoides que se dirigen a los RXR inducen en particular la apoptosis. En consecuencia, la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno, que se dirigen a los RAR, se utilizan en acné, psoriasis y fotoenvejecimiento (trastornos de diferenciación y proliferación), mientras que el bexaroteno y la alitretinoína, que se dirigen a los RXR, se prescriben en micosis fungoides y sarcoma de Kaposi (para inducir apoptosis en células cancerosas).

Toxicidad por retinoides. La toxicidad aguda por retinoides es similar a la intoxicación por vitamina A. Los efectos secundarios de los retinoides sistémicos incluyen piel seca, hemorragias nasales debidas a membranas mucosas secas, conjuntivitis, visión nocturna atenuada, pérdida capilar, alteraciones en lípidos y transaminasas séricos, hipotiroidismo, crisis de enfermedad inflamatoria intestinal, dolores musculoesqueléticos, seudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) y cambios de humor. Los retinoides selectivos de RAR se relacionan más con síntomas mucocutáneos y musculoesqueléticos, mientras que los retinoides selectivos a RXR inducen más cambios fisicoquímicos. Debido a que todos los retinoides orales son teratógenos potentes, se deben emplear con cuidado en mujeres con potencial reproductivo y evitarse en pacientes embarazadas. Se han referido suicidio o intentos de cometerlo con el uso de la isotretinoína.

RETINOIDES TÓPICOS

Mediante mecanismos que todavía no se comprenden por completo, los retinoides tópicos corrigen la queratinización folicular anormal, reducen los recuentos de *P. acnes* y atenúan la inflamación, de tal modo que son por ello el fundamento del tratamiento del acné. Los retinoides tópicos son los fármacos de primera línea para el acné no inflamatorio (comedogénico) y a menudo se combinan con otros compuestos en el manejo del acné inflamatorio.

Las arrugas finas y la despigmentación, dos características importantes del fotoenvejecimiento, también mejoran con los retinoides tópicos. Se cree que, dentro de la dermis, esto es resultado de la inhibición de la proteína activadora 1 (AP-1) que en condiciones normales activa a la síntesis de metaloproteinasas de matriz en respuesta a la radiación ultravioleta (UV). En la epidermis, los retinoides inducen hiperplasia epidérmica en una piel atrófica y reducen la atipia de los queratinocitos.

Toxicidad y seguimiento. Los efectos secundarios de todos los retinoides tópicos incluyen eritema, descamación, ardor y prurito (véase irritación relativa en el cuadro 65-4). Muchas veces, estas alteraciones disminuyen con el tiempo y con el uso concomitante de emolientes. Los pacientes pueden también experimentar reacciones de fotosensibilidad (reactividad aumentada a la radiación UV) y sufrir un riesgo significativo de quemaduras solares. Aunque hay poca absorción sistémica de los retinoides tópicos, y no se modifica la concentración de vitamina A en plasma con su uso, se recomienda evitar la aplicación de retinoides tópicos durante el embarazo.

TRETINOÍNA
La tretinoína tópica (ácido todo-*trans*-retinoico) es fotolábil y se debe aplicar una vez por la noche para acné y fotoenvejecimiento. El peróxido de benzoílo también inactiva a la tretinoína y no se debe aplicar en forma simultánea. Existen disponibles formulaciones con microesferas de copolímero o con prepoliolprepolímero 2 que liberan la tretinoína en forma gradual para disminuir la irritación.

ADAPALENO
Tiene eficacia similar respecto de la tretinoína, pero a diferencia de ésta es estable a la luz solar, al igual que en presencia de peróxido de benzoílo, y tiende a ser menos irritante en concentración de 0.1 por ciento.

TAZAROTENO
Está aprobado para el tratamiento de psoriasis, fotoenvejecimiento y acné vulgar. El gel de tazaroteno, aplicado una vez al día, se puede emplear como monoterapia o en combinación con otros fármacos, como los corticoesteroides tópicos, para el tratamiento de la psoriasis localizada en placa. Los corticoesteroides tópicos mejoran la eficacia del tratamiento y reducen los efectos secundarios de ardor, prurito e irritación cutánea vinculados casi siempre con el tazaroteno.

ALITRETINOÍNA
Es un retinoide que se une a todo tipo de receptores de retinoides y se aplica dos a cuatro veces al día a lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi. La alitretinoína no se debe aplicar en forma concurrente con repelentes de insectos que contengan dietiltoluamida (DEET, N,N-dietil-m-toluamida) porque puede incrementar la absorción de DEET.

BEXAROTENO
El bexaroteno tópico está aprobado para el linfoma cutáneo de células T de estadio temprano (IA y IB). Su aplicación es variable, desde cada tercer día hasta dos a cuatro veces al día durante varias semanas para mejorar la tolerancia del paciente. Los individuos que usan bexaroteno deben evitar productos que contengan DEET, debido a un mayor riesgo de toxicidad de este último compuesto.

RETINOIDES SISTÉMICOS
Los retinoides sistémicos (cuadro 65-5) están aprobados para el tratamiento de acné, psoriasis y linfoma cutáneo de células T.

Uso terapéutico; contraindicaciones. Sus usos extraoficiales incluyen ictiosis, enfermedad de Darier, pitiriasis roja (dermatitis exfoliativa), rosácea, hidradenitis supurativa, quimioprevención de cáncer, liquen escleroso, lupus eritematoso subagudo y lupus eritematoso discoide. Las contraindicaciones relativas incluyen leucopenia, alcoholismo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipotiroidismo y enfermedad hepática o renal significativa.

Toxicidad y seguimiento. Las toxicidades agudas pueden incluir alteraciones mucocutáneas o de laboratorio; pueden aparecer cambios óseos después del uso crónico a dosis altas. Los efectos secundarios mucocutáneos pueden incluir queilitis, xerosis, blefaroconjuntivitis, fotosensibilidad cutánea, fotofobia, mialgia, artralgia, cefalea, alopecia, fragilidad ungueal y mayor susceptibilidad a infecciones estafilocócicas. Algunos pacientes desarrollan una "dermatitis retinoide" caracterizada por eritema, prurito y descamación. En muy raras ocasiones los enfermos pueden desarrollar seudotumor cerebral, en especial cuando los retinoides sistémicos se combinan con tetraciclinas. Algunos informes señalan que la administración crónica a dosis elevadas puede ocasionar síndrome de hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), cierre epifisario prematuro y otras alteraciones esqueléticas.

Los retinoides sistémicos son muy teratogénicos. No existe una dosis segura durante el embarazo. Aunque el riesgo parece ser mínimo, los varones deben evitar el tratamiento con retinoides cuando intentan activamente tener hijos. La prescripción de isotretinoína en Estados Unidos se restringe por medio del sistema de mitigación de riesgos iPLEDGE. La alteración de laboratorio más común es la elevación de lípidos séricos; las menos frecuentes incluyen

Cuadro 65-5

Retinoides sistémicos.

FÁRMACO	ESPECIFICIDAD DE RECEPTOR	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	$t_{1/2}$
Isotretinoína	Afinidad de receptor imprecisa	0.5 a 2 mg/kg/d	10 a 20 h
Etretinato	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	0.25 a 1 mg/kg/d	80 a 160 d
Acitretina	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	0.5 a 1 mg/kg/d	50 h
Bexaroteno	RXR-α, RXR-β, RXR-γ	300 mg/m^2/d	7 a 9 h

elevación de transaminasas, disminución de hormona tiroidea y leucopenia. Se debe obtener una valoración basal de lípidos séricos, transaminasas séricas y una biometría hemática completa (CBC) y una prueba de embarazo antes de iniciar cualquier tratamiento de retinoides sistémicos. Los valores de laboratorio se deben revisar mensualmente durante los primeros tres a seis meses y cada tres meses en adelante.

ISOTRETINOÍNA

La isotretinoína está aprobada para el tratamiento de acné vulgar recalcitrante y nodular. El fármaco tiene una notable eficacia en el acné grave y puede inducir remisiones prolongadas tras una sola sesión de tratamiento. Por lo general, los efectos clínicos se advierten en uno a tres meses tras iniciar el tratamiento. Cerca de un tercio de los pacientes recae, casi siempre dentro de los primeros tres años después de suspender el tratamiento. Aunque la mayor parte de las recaídas es leve y responde al manejo convencional con fármacos antiacné tópicos y sistémicos, algunos pueden requerir un segundo curso de isotretinoína. Se han publicado varios informes de pacientes que desarrollaron signos de depresión mientras se hallaban bajo tratamiento con isotretinoína. Los lineamientos actuales recomiendan un seguimiento mensual de todos los sujetos que reciben isotretinoína en busca de signos de depresión.

ACITRETINA

Está aprobada para las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. Su beneficio clínico completo se observa a los tres a cuatro meses. La acitretina tiene una $t_{1/2}$ de ~ 50 h; sin embargo, cuando se combina con alcohol, la acitretina se esterifica *in vivo* para producir etretinato, que tiene una $t_{1/2} > 3$ meses. En consecuencia, las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo durante tres años después de recibir acitretina, para impedir una embriopatía inducida por retinoides.

BEXAROTENO

Es un retinoide que se une selectivamente a los RXR. Las formulaciones orales y tópicas están aprobadas para uso en individuos con linfoma cutáneo de células T. Los estudios sugieren que el bexaroteno induce apoptosis en células cancerosas. Debido a que el CYP3A4 lo metaboliza, los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., antimicóticos de imidazol, antibióticos macrólidos) aumentan las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, en tanto que los inductores de CYP3A4 (p. ej., rifamicinas, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, fenobarbital) las reducen. Los efectos secundarios son más comunes en comparación con otros retinoides, con aumento de la incidencia de alteraciones lipídicas significativas e hipotiroidismo secundario a una supresión reversible mediada por RXR de la expresión génica *TSH*, pancreatitis, leucopenia y síntomas gastrointestinales. Se debe determinar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica.

ANÁLOGOS DE VITAMINAS

CALCIPOTRIENO. Es un análogo tópico de la vitamina D empleado en el tratamiento de la psoriasis.

Mecanismo de acción. Ejerce sus efectos a través de un receptor de vitamina D (VDR) (capítulo 44). Tras unirse al VDR, el complejo receptor-fármaco se relaciona con el RXR-α y se une a elementos de respuesta a la vitamina D en el DNA, lo cual incrementa la expresión de genes que modulan la diferenciación epidérmica y la inflamación lleva a una mejoría de las placas psoriásicas.

Uso terapéutico. Se aplica dos veces al día en el cuerpo en la psoriasis en placa, a menudo en combinación con corticoesteroides tópicos. Pueden surgir hipercalcemia e hipercalciuria cuando la dosis acumulativa semanal excede el límite recomendado de 100 g/sem y se resuelve en unos días luego de la descontinuación del fármaco. Éste causa también irritación perilesional y una leve fotosensibilidad.

β-CAROTENO. (Figura 64-6.) Es un precursor de la vitamina A que se encuentra en las verduras verdes y amarillas. Ningún producto de β-caroteno está aprobado por la FDA en la actualidad. En dermatología se usan complementación dietética con β-caroteno para reducir la fotosensibilidad de la piel en pacientes con protoporfiria eritropoyética. El mecanismo de acción no se ha establecido, pero puede contener un efecto antioxidante que reduce la producción de radicales libres o singletes de oxígeno. Sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que el β-caroteno, la vitamina A y la vitamina E, administrados en forma simple o combinados con otros complementos antioxidantes, aumentan en realidad la mortalidad. La máxima dosis terapéutica recomendada (MRTD) por la FDA para el β-caroteno es 0.05 mg/kg/día.

FOTOQUIMIOTERAPIA

La fototerapia y la fotoquimioterapia son métodos de tratamiento en los que se usa radiación visible o UV para inducir una respuesta terapéutica, ya sea sola (fototerapia) o en presencia de un fármaco sensibilizador exógeno (fotoquimioterapia) como un derivado del psoraleno (furocumarina) que absorbe la energía UV y se torna reactivo (cuadro 65-6). Se debe vigilar a los pacientes tratados con estas modalidades por el posible uso concomitante de otros compuestos potencialmente fotosensibilizadores como las fenotiazinas, las tiazidas, las sulfonamidas, los NSAID, las sulfonilureas, las tetraciclinas y las benzodiazepinas.

Cuadro 65-6

Métodos de fotoquimioterapia.

	PUVA	TRATAMIENTO FOTODINÁMICO	FOTOFÉRESIS
Blanco	Área cutánea amplia	Sitios cutáneos focales	Leucocitos en sangre periférica.
Fotosensibilizador	Metoxsalén (8-metoxipsoraleno) Trioxsaleno (4,5′,8-trimetilpsoraleno) Bergapteno (5-metoxipsoraleno)	Protoporfirina IX	Metoxsalén.
Método de administración del fármaco	Oral Loción tópica Agua del baño	Crema o solución tópica de un profármaco (ácido aminolevulínico o metilaminolevulinato)	Al plasma aislado dentro del dispositivo de fotoféresis.
Indicaciones aprobadas por la FDA	Psoriasis Vitiligo	Queratosis actínica	Linfoma cutáneo de linfocitos T.
Longitud de onda activadora	UVA2 (320 a 340 nm)	417 y 630 nm	UVA2 (320 a 340 nm).
Efectos secundarios (agudos)	Reacciones fototóxicas Prurito Hipertricosis Trastornos gastrointestinales Trastornos del SNC Broncoconstricción Toxicidad hepática Recurrencia de HSV Daño retiniano	Reacciones fototóxicas Despigmentación temporal	Reacciones fototóxicas. Trastornos gastrointestinales. Hipotensión. Insuficiencia cardiaca congestiva.
Efectos secundarios (crónicos)	Fotoenvejecimiento Cáncer de piel distinto de melanoma Melanoma[a] Cataratas[a]	Cicatrización potencial	Pérdida de acceso venoso tras repetidas venopunciones.
Categoría de embarazo	C[b]	C[b]	No establecida por la FDA.

[a] Controversial. [b] Véase el cuadro 66-3 para la categoría de embarazo.

Los dermatólogos subdividen la región UV en UVB (290 a 320 nm), UVA2 (320 a 340 nm), UVA1 (340 a 400 nm) y UVC (100 a 290 nm). El ozono estratosférico absorbe casi la totalidad de la radiación UVC. La UVB es el tipo de radiación más eritrogénico y melanogénico. Es el espectro de acción principal para las quemaduras de sol, bronceado, cáncer de piel y fotoenvejecimiento. La radiación UVA tiene sólo un milésimo del potencial eritrogénico de la UVB, pero penetra a mayor profundidad en la piel y contribuye en forma sustancial a las enfermedades de fotoenvejecimiento y fotosensibilidad.

PUVA: PSORALENOS Y UVA. El metoxsalén administrado en forma oral y seguido de UVA (PUVA) está aprobado por la FDA para el tratamiento de vitiligo y psoriasis.

Farmacocinética. Los psoralenos disueltos se absorben con mayor rapidez tras la administración oral, mientras que las formas cristalizadas se absorben en forma lenta e incompleta. Los alimentos grasos también reducen la absorción. En el hígado hay una significativa pero saturable eliminación de primer paso. Por estas razones, el pico de fotosensibilidad varía en gran medida entre individuos, pero tiende a ser máximo 1 a 2 h después de la ingestión. El metoxsalén tiene una $t_{1/2}$ sérica de ~ 1 h, pero la piel permanece sensible a la luz durante ocho a 12 horas.

Mecanismo de acción. El espectro de acción para el PUVA oral fluctúa entre 320 y 340 nm. Se realizan dos fotorreacciones distintas. Las reacciones de tipo I implican la fotoadición independiente de oxígeno de psoralenos a bases de pirimidina en el DNA. Las reacciones de tipo II dependen de oxígeno e incluyen la transferencia de energía a oxígeno

molecular creando especies reactivas de oxígeno. A través de mecanismos no del todo entendidos, estas reacciones fototóxicas estimulan a los melanocitos e inducen efectos antiproliferativos, inmunosupresores y antiinflamatorios.

Usos terapéuticos. El metoxsalén se suministra en cápsulas de gelatina suave o dura para consumo oral. La dosis es de 10 a 70 mg, de acuerdo con el peso (0.4 a 0.6 mg/kg) administrados ~ 2 h antes de la exposición a la UVA. Existe una loción que contiene 1% de metoxsalén para aplicación tópica en vitiligo y se puede diluir para usarse en el agua del baño y reducir al mínimo su absorción sistémica. Está disponible una solución extracorporal para linfoma cutáneo de células T (véase "Fotoféresis").

En cerca de 90% de los pacientes con psoriasis la enfermedad cutánea desaparece de manera total o casi total dentro de las 30 aplicaciones de metoxsalén. La remisión suele durar tres a seis meses; en consecuencia, los pacientes requieren a menudo tratamiento de mantenimiento con PUVA u otros fármacos intermitentes. El vitiligo necesita entre 150 y 300 aplicaciones. El vitiligo localizado se puede tratar con PUVA tópico y la enfermedad más extendida con administración sistémica. El PUVA se emplea también de forma extraoficial en el tratamiento de dermatitis atópica, alopecia areata, liquen plano y urticaria pigmentosa.

Toxicidad y seguimiento. En el cuadro 65-6 se enlistan los principales efectos secundarios del PUVA. Se puede prevenir la toxicidad ocular mediante lentes bloqueadores de UVA el día del tratamiento.

Fotoféresis. La fotoféresis extracorpórea (ECP) es un proceso en el cual los monocitos de la sangre periférica se exponen a radiación UVA fuera del cuerpo en presencia de metoxsalén. Éste se inyecta directamente en el plasma extracorpóreo antes de su radiación y reinfusión. Los linfocitos tratados se regresan al paciente y sufren apoptosis luego de 48 a 72 h. La ECP se emplea para el linfoma cutáneo de células T y, de manera extraoficial, para otras enfermedades diversas tratadas con células T, incluidos la enfermedad de injerto contra hospedador, el rechazo de trasplante, el escleroderma y la diabetes mellitus tipo I. Al principio, los pacientes reciben el tratamiento cada una a cuatro semanas y los intervalos se aumentan conforme el sujeto mejora. La ECP se puede combinar con tratamientos adyuvantes, como PUVA, quimioterapia tópica, quimioterapia sistémica, radiación, fármacos biológicos y retinoides.

Tratamiento fotodinámico (PDT). El PDT combina el uso de fármacos fotosensibilizadores y luz visible para el tratamiento de trastornos dermatológicos. Hay dos fármacos aprobados para el PDT tópico: ácido aminolevulínico y metilaminolevulinato. Ambos son profármacos que se convierten en protoporfirina IX dentro de células vivas (figura 65-3). En presencia de luz de longitudes de onda específicas (cuadro 65-6) y de oxígeno, la protoporfirina produce singletes de oxígeno, que oxidan membranas celulares, proteínas y estructuras mitocondriales que conducen a la apoptosis. El PDT está aprobado para uso en queratosis actínicas precancerosas y también se utiliza con frecuencia en cánceres delgados de piel distintos del melanoma, en acné y para fotorrejuvenecimiento. Se han empleado fuentes luminosas incoherentes (no láser) y de láser para el PDT. Las longitudes de onda elegidas deben incluir a las que se hallan dentro del espectro de acción de la protoporfirina (cuadro 65-6) e idealmente a las que permiten una penetración máxima de la piel. Las fuentes luminosas en uso emiten energía de forma predominante en la porción azul (absorción máxima de la porfirina) o en la porción roja (mejor penetración hística) del espectro visible. Debido a que la $t_{1/2}$ de las porfirinas acumuladas es ~ 30 h, los pacientes deben proteger su piel de la luz solar y luz intensa al menos durante 48 h después del tratamiento para evitar reacciones fototóxicas.

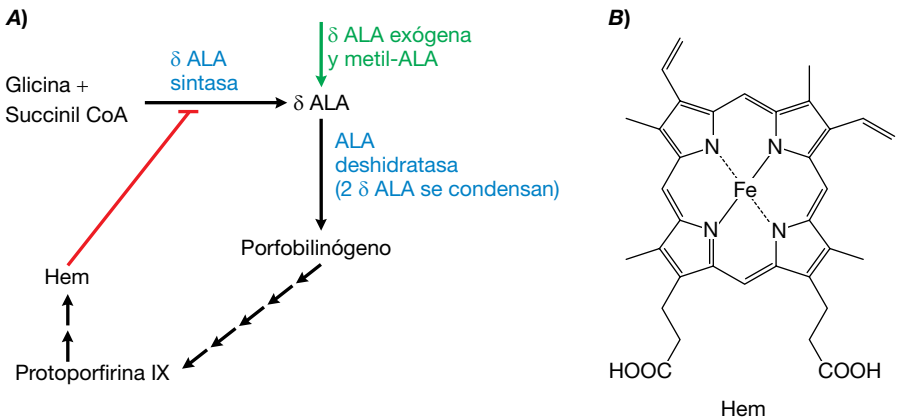


Figura 65-3 *Vía de biosíntesis del hem.* ***A)*** En condiciones fisiológicas, el hem inhibe a la enzima sintetasa de ácido aminolevulínico δ (δALA) mediante retroalimentación negativa. Sin embargo, cuando se administra δALA de forma exógena, se sobrepasa este punto de control y se produce acumulación excesiva del hem. ***B)*** Hem.

ANTIHISTAMINAS

La *histamina* (capítulo 32) es un poderoso vasodilatador, un constrictor de músculo liso bronquial y un estimulante de receptores nociceptivos de prurito. Mediadores adicionales del prurito químico pueden actuar como pruritógenos sobre las fibras C, incluidos *neuropéptidos*, *prostaglandinas*, *serotonina*, *acetilcolina* y *bradicinina*. Además, los sistemas receptores (p. ej., receptores vaniloides, opioides y canabinoides) sobre las fibras nerviosas sensoriales cutáneas pueden modular el prurito y ofrecer nuevos blancos futuros para el tratamiento antipruriginoso.

La histamina se encuentra en mastocitos, basófilos y plaquetas. Los mastocitos de la piel humana expresan los receptores H_1, H_2 y H_4. Los receptores H_1 y H_2 intervienen en la formación de ronchas y eritema; sólo los agonistas de receptores H_1 causan prurito (capítulo 32). Sin embargo, el bloqueo de los receptores H_1 no alivia del todo el prurito y el tratamiento combinado con antagonistas de H_1 (cuadro 32-2) y bloqueadores de H_2 (capítulo 45) puede ser superior al uso de bloqueadores de H_1 solos.

Las antihistaminas orales, en particular los antagonistas receptores H_1, tienen actividad colinérgica y son sedantes (capítulo 32), lo que las hace útiles para controlar el prurito. Los sedantes antagonistas de receptores H_1 de primera generación incluyen la hidroxizina, la difenhidramina, la prometazina y la ciproheptadina. La doxepina es una buena alternativa para los antihistamínicos orales comunes en el prurito intenso. También está disponible una formulación tópica en crema de doxepina al 5%, que se puede usar junto con glucocorticoides tópicos de potencia baja a moderada. Se ha notificado dermatitis alérgica de contacto a la doxepina. El efecto antipruriginoso de la doxepina tópica es comparable al del tratamiento de doxepina oral de dosis baja.

Los antagonistas de receptores H_1 de segunda generación carecen de efectos secundarios colinérgicos y se describen como no sedantes, en particular porque no cruzan la barrera hematoencefálica. Incluyen cetirizina, dicloruro de levocetirizina, loratadina, desloratadina e hidrocloruro de fexofenadina. Mientras que los bloqueadores de receptores H_1 "no sedantes" de segunda generación son tan efectivos como los bloqueadores de H_1 de primera generación, son metabolizados por el CYP3A4, y en menor grado por el CYP2D6, y no se deben coadministrar con fármacos que inhiben a estas enzimas (p. ej., antimicóticos de imidazol, antibióticos macrólidos).

ANTIMICROBIANOS

ANTIBIÓTICOS

Los compuestos tópicos son muy efectivos para el tratamiento de infecciones bacterianas superficiales y el acné vulgar. Los antibióticos sistémicos también se prescriben con frecuencia para acné e infecciones bacterianas más profundas. La farmacología de los compuestos antibacterianos individuales se revisa en la sección VII, Quimioterapia de enfermedades microbianas (capítulos 53 a 56). Aquí se describen sólo los antibacterianos tópicos y sistémicos empleados sobre todo en dermatología.

Acné. El acné vulgar es el trastorno dermatológico más común que se trata con antibióticos tópicos o sistémicos. El anaerobio *P. acnes* es un componente de la flora cutánea normal que prolifera en la luz rica en lípidos y obstruida de la unidad pilosebácea, en donde la presión de O_2 es baja. *P. acnes* genera ácidos grasos libres que son irritantes y pueden conducir a la formación de microcomedones y producir lesiones inflamatorias. La supresión de *P. acnes* cutáneo con antibioticoterapia se correlaciona con la mejoría clínica. Los antimicrobianos tópicos utilizados habitualmente en el acné incluyen la clindamicina, la eritromicina, el peróxido de benzoílo y combinaciones de antibiótico y peróxido de benzoílo. Otros antimicrobianos usados para tratar el acné comprenden la sulfacetamida, combinaciones de sulfocetamida y azufre, el metronidazol y el ácido azelaico. Se prescribe *tratamiento sistémico* para personas con enfermedad más extensa y acné resistente al tratamiento tópico. Los fármacos efectivos incluyen tetraciclina, doxiciclina, minociclina y trimetoprim-sulfametoxazol. Por lo general, los antibióticos se administran dos veces al día y las dosis se reducen después de conseguir el control.

Las tetraciclinas son los antibióticos usados más a menudo porque son baratos, seguros y efectivos. La dosis diaria inicial suele ser de 1 g en dosis divididas. Aunque las tetraciclinas son compuestos antimicrobianos, su eficacia en el acné puede depender más de su actividad antiinflamatoria. La minociclina tiene mejor absorción gastrointestinal que la tetraciclina y puede ser menos fotosensibilizadora que la tetraciclina o la doxiciclina. Los efectos secundarios de la minociclina incluyen mareos e hiperpigmentación de la piel y la mucosa, reacciones similares a enfermedad sérica y lupus eritematoso inducido por fármacos. Con todas las tetraciclinas, la candidiasis vaginal es una complicación común que se trata fácilmente con administración local de antimicóticos.

Infecciones cutáneas. Los microorganismos grampositivos, entre ellos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, son la causa más común de pioderma. Las infecciones cutáneas con bacilos gramnegativos son poco frecuentes, aunque pueden desarrollarse en diabéticos y pacientes inmunosuprimidos; para su tratamiento se requiere una antibioticoterapia parenteral apropiada.

El *tratamiento tópico* es adecuado con frecuencia para el impétigo, la infección bacteriana más superficial de la piel causada por *S. aureus* y *S. pyogenes*. La mupirocina (ácido seudomónico) es efectiva para tales infecciones localizadas. Inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la sintetasa de isoleucil-tRNA bacteriana. La mupirocina es inactiva contra la flora normal de la piel y está disponible como un ungüento o crema al 2%, que se aplica tres veces al día. Existe una formulación nasal indicada para erradicar la colonización nasal de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). El ungüento de retapamulina al 1% también tiene aprobación de la FDA para el tratamiento tópico del impétigo causado por cepas susceptibles de *S. aureus* o *S. pyogenes* en pacientes ≥ 9 meses de edad. La retapamulina inhibe de manera selectiva la síntesis de proteínas bacterianas al interactuar en un sitio en la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos.

La neomicina es activa contra los estafilococos y la mayor parte de los bacilos gramnegativos; sin embargo, puede causar dermatitis alérgica de contacto, sobre todo en la piel fisurada. La bacitracina inhibe a estafilococos, estreptococos y bacilos grampositivos. La polimixina B es activa contra bacilos aeróbicos gramnegativos. La neomicina, la bacitracina y la polimixina B se expenden solas o en varias combinaciones con otros compuestos (p. ej., hidrocortisona, lidocaína o pramoxina) en diversas formulaciones de mostrador.

Infecciones profundas de la piel. Debido a que las especies de estreptococos y estafilococos son también las causas más frecuentes de infecciones cutáneas profundas, las penicilinas (en especial los lactámicos β resistentes a lactamasa β) y las cefalosporinas son los antibióticos sistémicos utilizados con más frecuencia en su tratamiento (capítulo 53). Una preocupación cada vez mayor es el aumento de la incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos con MRSA adquirido en el hospital y la comunidad y con neumococos farmacorresistentes. La infección con MRSA adquirido en la comunidad es a menudo susceptible a trimetoprim-sulfametoxazol. Además de los diversos antibióticos sistémicos comunes (como la eritromicina), existen nuevos antibacterianos como el linezolid, la quinupristina-dalfopristina y la daptomicina que también han recibo aprobación para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea (capítulo 53).

ANTIMICÓTICOS

Las infecciones micóticas figuran entre las causas más comunes de enfermedad cutánea en Estados Unidos y se han desarrollado numerosos fármacos antimicóticos tópicos y orales efectivos. Los antimicóticos más efectivos disponibles son la *griseofulvina*, así como los *imidazoles*, *triazoles* y *alilaminas* tópicos y orales. En el capítulo 57 se describen la farmacología, los usos y las toxicidades de los fármacos antimicóticos. Las recomendaciones para el tratamiento antimicótico cutáneo se resumen en el cuadro 65-7.

Los azoles miconazol y econazol y las alilaminas naftifina y terbinafina son compuestos tópicos efectivos para el tratamiento de la tiña corporal localizada y la tiña corporal no complicada. Para la candidiasis cutánea localizada y la tiña versicolor se prefiere el tratamiento tópico con azoles. Para tratar la tiña de la cabeza o las infecciones micóticas en los folículos se necesita tratamiento sistémico. La griseofulvina oral ha sido el fármaco habitual para el tratamiento de la tiña de la cabeza. La terbinafina oral es una alternativa segura y efectiva de la griseofulvina para tratar la tiña de la cabeza en niños.

ANTIVIRALES

Las infecciones virales de la piel son muy comunes e incluyen el virus del papiloma humano (HPV), el virus del herpes simple (HSV), el condiloma acuminado (HPV), el molusco contagioso (poxvirus) y la varicela (virus de la varicela zóster [VZV]). El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir se emplean con frecuencia en forma sistémica

Cuadro 65-7

Tratamiento antimicótico cutáneo recomendado.

TRASTORNO	TRATAMIENTO TÓPICO	TRATAMIENTO ORAL
Tiña corporal localizada	Azoles, alilaminas	—
Tiña corporal diseminada	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Tiña pédica	Azoles, alilaminas	
Onicomicosis	—	
Candidiasis localizada	Azoles	—
Candidiasis diseminada y mucocutánea	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol
Tiña versicolor localizada	Azoles, alilaminas	—
Tiña versicolor diseminada	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol

para tratar las infecciones de HSV y VZV (capítulo 58). El cidofovir puede ser útil en el tratamiento de HSV o VZV resistentes a aciclovir y otras infecciones virales cutáneas. El aciclovir, el docosanol y el penciclovir están disponibles en forma tópica para tratar el HSV mucocutáneo. La podofilina (solución al 25%) y el podofilox en solución al 0.5% se emplean para tratar el condiloma. El modulador de respuesta inmunitaria imiquimod se analiza más adelante. Los interferones α-2b, α-n1 (no disponible comercialmente en Estados Unidos) y α-n3 se pueden usar para tratar verrugas resistentes o recurrentes.

FÁRMACOS PARA TRATAR INFESTACIONES

Las infestaciones con ectoparásitos como piojos y ácaros son comunes en todo el mundo. Estos padecimientos tienen un efecto significativo sobre la salud pública en forma de prurito discapacitante, infección secundaria y, en el caso de piojos corporales, la transmisión de enfermedades que ponen en peligro la vida, como el tifo. Se dispone de fármacos tópicos y orales para tratar estas infestaciones.

La **permetrina** es un piretroide sintético que interfiere con las proteínas de transporte de sodio en los insectos y causa neurotoxicidad y parálisis. Se ha notificado resistencia debida a mutaciones en la proteína transportadora en *Cimex* (chinche de cama) y otros insectos. Hay disponible una crema al 5% para el tratamiento de escabiosis, así como una crema al 1%, un enjuague cremoso y soluciones tópicas de mostrador para el tratamiento de piojos. La permetrina está aprobada para uso en niños ≥ 2 meses de edad. Otros compuestos utilizados en el tratamiento de piojos son las piretrinas + butóxido de piperonilo (loción, gel, champú y espuma) y champú de ácido acético + isopropanol.

El **lindano** se ha usado como insecticida comercial, así como para medicación tópica. Debido a varios casos de neurotoxicidad en humanos, la FDA ha etiquetado al lindano como fármaco de segunda línea para tratamiento de pediculosis y escabiosis y ha resaltado su potencial de neurotoxicidad en niños y adultos que pesan < 50 kg. El lindano está contraindicado en niños prematuros y pacientes con trastornos convulsivos.

El **malatión** es un organofosfato que se une a la acetilcolinesterasa en los piojos y provoca su parálisis y muerte. Está aprobado para el tratamiento de pediculosis de la cabeza en niños ≥ 6 años de edad.

La loción al 5% de **alcohol benzílico** está aprobada para el tratamiento de piojos. El alcohol benzílico inhibe en los piojos el cierre de sus espiráculos respiratorios, lo que hace posible que el vehículo obstruya los espiráculos y haga que los piojos se asfixien.

La **ivermectina** es un antihelmíntico oral (capítulo 51) con aprobación para tratar oncocercosis y estrongiloidiosis. En fecha reciente se aprobó la loción de ivermectina para tratar piojos. También es EFICAZ en el tratamiento extraoficial de la escabiosis. Efectos secundarios menores sobre el SNC incluyen mareo, somnolencia, vértigo y temblores. Para la escabiosis y los piojos, la ivermectina suele administrarse a una dosis de 200 μg/kg, que puede repetirse en una semana. No se debe emplear en niños que pesen < 15 kg.

Hay tratamientos tópicos menos efectivos para la escabiosis y los piojos, que incluyen crema y loción de crotamitón al 10% y azufre precipitado compuesto de forma improvisada al 5% en petrolato. El crotamitón y el azufre se pueden considerar para uso en individuos en los que están contraindicados el lindano o la permetrina.

ANTIPALÚDICOS

Los antipalúdicos usados en dermatología incluyen la cloroquina, la hidroxicloroquina y la quinacrina (capítulo 49). Las dermatosis comunes tratadas con antipalúdicos son lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis cutánea, ligera erupción polimórfica, porfiria cutánea tardía y sarcoidosis. Se desconoce el mecanismo por el cual los antipalúdicos ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios. Las dosis comunes de antipalúdicos son 200 mg dos veces al día (máximo, 6.5 mg/kg/día) de hidroxicloroquina, 250 a 500 mg/día (máximo, 3 mg/kg/día) de cloroquina, y 100 a 200 mg/día de quinacrina. La mejoría clínica puede tomar varios meses. La hidroxicloroquina es el antipalúdico más común utilizado en dermatología. Los pacientes con porfiria cutánea tardía necesitan dosis más bajas de antipalúdicos para evitar hepatotoxicidad grave.

FÁRMACOS CITOTÓXICOS E INMUNOSUPRESORES

Los fármacos citotóxicos e inmunosupresores se usan en dermatología para enfermedades mediadas de forma inmunológica, como la psoriasis, las enfermedades vesiculares autoinmunitarias y la vasculitis leucocitoclástica. Véanse en el cuadro 65-8 sus mecanismos de acción.

ANTIMETABOLITOS

METOTREXATO. Se administra en casos de psoriasis moderada a grave. Suprime las células inmunocompetentes en la piel y también disminuye la expresión de los linfocitos T positivos a antígeno cutáneo (CLA) y la selectina E de células endoteliales, lo que puede explicar su eficacia. El metotrexato es útil para tratar otras alteraciones dermatológicas diversas, entre ellas pitiriasis liquenoide y varioliforme,

Cuadro 65-8

Mecanismos de acción de fármacos citotóxicos e inmunosupresores seleccionados.

Metotrexato	Inhibidor de reductasa de dihidrofolato
Azatioprina	Inhibidor de la síntesis de purinas
Fluorouracilo	Bloquea la metilación en la síntesis de DNA
Ciclofosfamida	Alquila y entrecruza el DNA
Hidrocloruro de mecloretamina	Alquilante
Carmustina	Entrecruza el DNA y el RNA
Ciclosporina Tacrolimús Pimecrolimús	Inhibidor de calcineurina (figura 35-1)
Mofetilo de micofenolato	Inhibidor de deshidrogenasa de IMP
Imiquimod	Inducción de interferón α
Vinblastina	Inhibe la formación de microtúbulos
Bleomicina	Inducción de roturas en la cadena del DNA
Dapsona	Inhibe la migración de neutrófilos, explosión oxidativa
Talidomida	Modulación de citocinas (figura 62-2)

papulosis linfomatoide, sarcoidosis, pénfigo vulgar, pitiriasis rubra, lupus eritematoso, dermatomiositis y linfoma cutáneo de linfocitos T.

A menudo se prescribe el metotrexato en combinación con fototerapia y fotoquimioterapia u otros compuestos sistémicos. Los regímenes ampliamente usados incluyen tres dosis orales de 2.5 mg administradas a intervalos de 12 h una vez por semana, o inyecciones intramusculares semanales de 10 a 25 mg (máximo 30 mg/sem). Las dosis se deben reducir para sujetos con depuración renal deficiente. *El metotrexato jamás se debe coadministrar con probenecid, trimetoprim-sulfametoxazol, salicilatos u otros fármacos que puedan competir con él por la unión a proteínas y por tanto elevar las concentraciones plasmáticas a cifras que pueden producir supresión de médula ósea*. Han ocurrido muertes a causa del tratamiento concurrente con metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos. El metotrexato ejerce significativos efectos antiproliferativos sobre la médula ósea; por ello se debe establecer seguimiento serial de biometrías hemáticas. Los médicos que administran metotrexato deben conocer el uso de ácido folínico (leucovorín) para rescatar a los enfermos con crisis hematológicas causadas por la supresión de médula ósea inducida por metotrexato. Es necesario el seguimiento cuidadoso de las pruebas de función hepática. La fibrosis hepática inducida por metotrexato aparece más a menudo en personas con psoriasis que en las que tienen artritis reumatoide. En consecuencia, se recomienda la biopsia de hígado cuando la dosis acumulativa llega de 1 a 1.5 g. Los sujetos con pruebas de función hepática anormales, hepatopatía sintomática o evidencia de fibrosis hepática no deben recibir este fármaco. Muchos médicos clínicos administran de manera sistemática ácido fólico junto con el metotrexato para atenuar los efectos secundarios. El metotrexato está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

AZATIOPRINA. Este fármaco se revisa en el capítulo 35. En la práctica dermatológica, este fármaco se utiliza de modo extraoficial como sustituto de esteroides para dermatosis autoinmunitarias e inflamatorias, incluidos pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, dermatomiositis, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, lupus eritematoso, psoriasis, pioderma gangrenoso y enfermedad de Behçet.

La dosis de inicio es de 1 a 2 mg/kg/día. Dado que toma seis a ocho semanas conseguir el efecto terapéutico, muchas veces la azatioprina se inicia de manera temprana en el curso del manejo de la enfermedad. Es importante un cuidadoso seguimiento de laboratorio. Se debe medir la actividad de la enzima S-metiltransferasa de tiopurina (TPMT) antes de iniciar el tratamiento de azatioprina (capítulo 35).

FLUOROURACILO. Las formulaciones tópicas de fluorouracilo (5-FU) se usan en múltiples queratosis actínicas, queilitis actínica, enfermedad de Bowen y carcinomas basocelulares superficiales que no se pueden resolver con otros tratamientos.

El fluorouracilo se aplica una o dos veces al día durante dos a ocho semanas, según sea la indicación. Las áreas tratadas pueden estar gravemente inflamadas durante el tratamiento, pero la inflamación cede tras descontinuar el fármaco. Se ha utilizado la inyección intralesional del 5-FU para queratoacantomas, verrugas y poroqueratosis.

MEBUTATO DE INGENOL. El gel de mebutato de ingenol, un extracto de la planta *Euphorbia peplus*, está aprobado por la FDA para queratosis actínicas.

En estudios experimentales se ha informado que causa inflamación mitocondrial y apoptosis de los queratinocitos displásicos con rapidez. El gel se aplica una vez al día durante dos a tres días consecutivos. Los efectos secundarios pueden incluir irritación cutánea local, dolor, prurito e infección en el sitio de aplicación, edema periorbital, nasofaringitis y cefalea.

ALQUILANTES

La **ciclofosfamida** es un citotóxico e inmunosupresor eficaz. En dermatología se usan preparaciones de ciclofosfamida orales e intravenosas. La ciclofosfamida está aprobada por la FDA para tratamiento de linfoma cutáneo de linfocitos T avanzado.

Otros usos incluyen el tratamiento del pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, penfigoide cicatrizal, pénfigo paraneoplásico, pioderma gangrenoso, necrólisis epidérmica tóxica, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, angitis de Churg-Strauss, enfermedad de Behçet, escleromixedema y paniculitis histiocítica citofágica. La dosis oral usual es de 2 a 3 mg/kg/día en dosis divididas y a menudo hay una demora de cuatro a seis semanas en el inicio de la acción. Por otra parte, la administración de pulsos intravenosos de ciclofosfamida puede ofrecer ventajas, entre ellas la de dosis acumulativas más bajas y un menor riesgo de cáncer de vejiga. La ciclofosfamida tiene muchos efectos secundarios, incluidos el riesgo de cáncer y mielosupresión secundarios, y se emplea sólo en las enfermedades dermatológicas más graves y recalcitrantes.

El **hidrocloruro de mecloretamina** y la **carmustina** se administran en forma tópica para tratar el linfoma cutáneo de linfocitos T.

Ambos se pueden aplicar en forma tópica como solución o un ungüento compuesto en forma improvisada. Es importante vigilar las biometrías hemáticas y las pruebas de función hepática porque la absorción sistémica puede ocasionar supresión de médula ósea y hepatitis. Otros efectos secundarios incluyen dermatitis alérgica de contacto, dermatitis irritante, cánceres cutáneos secundarios y cambios pigmentarios. La carmustina también puede causar eritema y telangiectasias postratamiento.

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

El capítulo 35 describe los mecanismos de acción y la farmacología clínica de estos compuestos. La figura 35-1 muestra sus principales efectos moleculares como inmunosupresores.

Ciclosporina. La ciclosporina es un poderoso inmunosupresor que se aísla del hongo *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina está aprobada por la FDA para el tratamiento de psoriasis. Otros trastornos cutáneos que suelen responder bien a la ciclosporina son la dermatitis atópica, la alopecia areata, la epidermólisis bulosa adquirida, el pénfigo vulgar, el penfigoide ampollar, el liquen plano y el pioderma gangrenoso. La dosis oral inicial común es de 2.5 mg/kg/día administrada en dos dosis divididas.

Hipertensión y disfunción renal son los principales efectos secundarios vinculados con el uso de ciclosporina. Estos riesgos se pueden reducir al mínimo al vigilar la creatinina sérica (que no debe ser > 30% de la basal), calcular la depuración de creatinina o la tasa de filtración glomerular en pacientes en tratamiento de largo plazo o con creatinina en ascenso, mantener una dosis diaria < 5 mg/kg y revisar regularmente la presión arterial. Se puede disminuir la toxicidad de la ciclosporina si se alterna con otras modalidades terapéuticas. Los pacientes con psoriasis tratados con ciclosporina enfrentan un riesgo aumentado de cánceres cutáneos, de órganos sólidos y linfoproliferativos. El riesgo de cánceres cutáneos se incrementa si los enfermos han recibido fototerapia con PUVA.

Tacrolimús. El tacrolimús está disponible en una forma tópica para el tratamiento de enfermedades dermatológicas y también se comercializa en formulaciones orales e inyectables. El tacrolimús sistémico ha demostrado alguna eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como psoriasis, pioderma gangrenoso y enfermedad de Behçet. Cuando se administra en forma sistémica, los efectos secundarios más comunes son hipertensión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, síntomas gastrointestinales, hiperglucemia e hiperlipidemia.

Las formulaciones tópicas (0.03 y 0.1%) de ungüento de tacrolimús están aprobadas para el tratamiento de dermatitis atópica en adultos y niños > 2 años de edad. Otros usos incluyen psoriasis intertriginosa, vitiligo, liquen plano de mucosas, enfermedad de injerto contra hospedador, dermatitis alérgica de contacto y rosácea. El ungüento se aplica dos veces al día en el área afectada y en general es bien tolerado. Una ventaja del tacrolimús tópico sobre los glucocorticoides tópicos es que no ocasiona atrofia de la piel y por tanto puede usarse con seguridad en puntos como la cara y los pliegues cutáneos. Los efectos secundarios comunes en el sitio de aplicación son eritema transitorio, ardor y prurito. Otros efectos secundarios incluyen hormigueo en la piel, síntomas catarrales, cefalea, intolerancia al alcohol, foliculitis, acné e hiperestesia. Por lo regular, la absorción sistémica es muy baja y disminuye conforme se resuelve la dermatitis. El tacrolimús tópico se debe emplear con cautela extrema en personas con síndrome de Netherton porque se ha observado que el fármaco se encuentra en concentraciones elevadas en la sangre tras su aplicación tópica.

Pimecrolimús. La crema de pimecrolimús al 1% es un macrólido aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica en individuos > 2 años de edad. Su mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios son similares a los del tacrolimús. El pimecrolimús tiene menor absorción sistémica. Se deben tomar precauciones similares con respecto a la exposición a UV durante el tratamiento con pimecrolimús. El tacrolimús y el pimecrolimús se deben administrar sólo como fármacos de segunda línea para el tratamiento intermitente y de corto plazo de la dermatitis atópica (eccema) en pacientes que no responden a otros tratamientos o que son intolerantes a ellos. Estos fármacos se deben evitar en niños < 2 años de edad.

OTROS INMUNOSUPRESORES Y ANTIINFLAMATORIOS

MICOFENOLATO MOFETILO. Este profármaco, y el micofenolato de sodio son inmunosupresores aprobados para profilaxis de rechazo de órganos en pacientes con trasplantes renales, cardiacos y hepáticos (capítulo 35).

El ácido micofenólico funciona como inhibidor específico de la activación y proliferación de linfocitos T y B. El fármaco también puede incrementar la apoptosis. El micofenolato mofetilo se utiliza cada vez más en dermatología para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en dosis orales de 1 a 2 g/día; este compuesto es útil en particular como reemplazo de corticoesteroides en el tratamiento de trastornos vesiculares autoinmunitarios y se prescribe con éxito en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como psoriasis, dermatitis atópica y pioderma gangrenoso. Se han notificado casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y aplasia eritrocitaria pura en personas con trasplante de órganos sólidos que reciben micofenolato mofetilo.

IMIQUIMOD. Ejerce efectos inmunomoduladores al actuar como ligando en receptores tipo Toll en el sistema inmunitario innato e inducir las citocinas interferón α (IFN-α), factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12.

Aprobado para el tratamiento de verrugas genitales, el imiquimod se aplica a lesiones genitales o perianales dos veces a la semana por lo regular durante un lapso de 16 semanas (y se repite según sea necesario). También está aprobado para el tratamiento de queratosis actínicas. Para las queratosis actínicas no se deben prescribir más de 36 paquetes de uso único en cada serie de tratamiento de 16 semanas. El fármaco está aprobado por la FDA para el tratamiento de carcinomas basocelulares nodulares y superficiales a una dosis de cinco aplicaciones por semana durante seis semanas. Las aplicaciones extraoficiales incluyen el tratamiento de verrugas no genitales, molusco contagioso, enfermedad de Paget extramamaria y enfermedad de Bowen. Se presentan reacciones irritantes en virtualmente todos los pacientes; el grado de inflamación es paralelo a su eficacia terapéutica.

VINBLASTINA

La vinblastina sistémica está aprobada para el sarcoma de Kaposi y el linfoma cutáneo de linfocitos T avanzado. También se administra vinblastina intralesional para tratar el sarcoma de Kaposi. La bleomicina intralesional se emplea para el tratamiento paliativo del carcinoma de células escamosas y verrugas recalcitrantes; tiene efectos citotóxicos y proinflamatorios. La inyección intralesional de bleomicina en los dedos de la mano se ha vinculado con una respuesta vasoespástica que se asemeja al fenómeno de Raynaud, con necrosis cutánea local e hiperpigmentación flagelada. Se ha utilizado bleomicina sistémica para el sarcoma de Kaposi (capítulo 61). Las antraciclinas liposómicas (de manera específica la doxorrubicina) pueden ofrecer una monoterapia de primera línea para el sarcoma de Kaposi avanzado.

DAPSONA

Se utiliza en dermatología por sus propiedades antiinflamatorias, en particular en enfermedades pustulares estériles (no infecciosas) de la piel. La dapsona previene el estallido respiratorio causado por la mieloperoxidasa, suprime la migración de neutrófilos al bloquear la adherencia mediada por integrina, inhibe la adherencia de anticuerpos a los neutrófilos y reduce la liberación de eicosanoides y bloquea sus efectos inflamatorios. Véase también la figura 56-5 y el texto relacionado en el capítulo 56.

La dapsona está aprobada para uso en dermatitis herpetiforme y lepra. En particular es útil en el tratamiento de dermatosis por inmunoglobulina lineal A (IgA), lupus eritematoso sistémico ampollar, eritema elevado persistente y dermatosis pustular subcorneal. Además, hay informes de su eficacia en individuos con acné fulminante, psoriasis pustular, liquen plano, enfermedad de Hailey-Hailey, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, penfigoide cicatrizal, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Sweet, granuloma facial, policondritis recidivante, enfermedad de Behçet, vasculitis urticarial, pioderma gangrenoso y granuloma anular.

Se prescribe una dosis inicial de 50 mg/día, seguida por aumentos de 25 mg/día a intervalos semanales, ajustada a la dosis mínima necesaria para lograr el efecto. Los efectos secundarios potenciales de la dapsona incluyen metahemoglobinemia y hemólisis. Se debe cuantificar la concentración de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en todos los pacientes. La cimetidina, antagonista de receptores H_2, a una dosis de 400 mg tres veces al día, altera el grado de metahemoglobinemia y compite con la dapsona por los CYP. Las toxicidades incluyen agranulocitosis, neuropatía periférica y psicosis.

TALIDOMIDA. Es un fármaco antiinflamatorio, inmunomodulador y antiangiogénico que ha resurgido en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Para detalles sobre sus acciones, véase el capítulo 35 bajo "Inmunoestimulantes" y la figura 62-2 y su texto relacionado.

La talidomida tiene aprobación de la FDA para el tratamiento del eritema nodoso leproso. Algunas notificaciones sugieren su eficacia en el prurigo actínico, la estomatitis aftosa, la enfermedad de Behçet, el sarcoma de Kaposi y las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso, así como del prurigo nodular y el prurigo urémico. La talidomida se ha vinculado con mayor mortalidad cuando se usa para tratar necrólisis epidérmica tóxica. La exposición *in utero* puede causar alteraciones en extremidades (focomelia), así como otros trastornos congénitos. También puede causar una neuropatía irreversible. *Debido a sus efectos teratogénicos, el uso de la talidomida se ha restringido a médicos con licencia especial que comprenden integralmente los riesgos. La talidomida nunca debe indicarse en mujeres embarazadas o que podrían embarazarse mientras consumen el fármaco.*

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los fármacos biológicos (capítulos 35 y 62) incluyen citocinas recombinantes, interleucinas, factores de crecimiento, anticuerpos y proteínas de fusión.

Existen cinco compuestos biológicos aprobados para el tratamiento de psoriasis (cuadro 65-9). La psoriasis es un trastorno de inmunidad mediada por células Th1 (figura 65-4), cuyos cambios epidérmicos son secundarios al efecto de las citocinas liberadas. Los tratamientos biológicos modifican la respuesta inmunitaria en la psoriasis a través de 1) reducción de linfocitos T patógenos, 2) inhibición de la activación de los linfocitos T, 3) desviación inmunitaria (de una respuesta inmunitaria Th1 a una Th2) y 4) bloqueo de la actividad de las citocinas inflamatorias. El atractivo de los fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis es que se dirigen de modo específico a las actividades de los linfocitos T y las citocinas que median la inflamación, a diferencia de los tratamientos sistémicos regulares que son ampliamente inmunosupresores o citotóxicos.

INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T

ALEFACEPTO. Es un compuesto inmunobiológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave.

Este fármaco consiste en una proteína de fusión recombinante totalmente humana compuesta por el sitio de unión de la proteína de antígeno 3 vinculada con la función leucocitaria (LFA-3) y un dominio Fc de IgG_1 humano. La porción LFA-3 de la molécula de alefacepto se une al CD2 en la superficie de los linfocitos T, de tal manera que bloquea una etapa de coestimulación necesaria en la activación del linfocito T (figura 65-5). Es muy importante que, dado que el CD2 se expresa de modo preferencial en linfocitos T efectores de memoria, los linfocitos T vírgenes no se afectan por la acción del alefacepto. Una segunda acción importante de éste es su capacidad para inducir apoptosis en los linfocitos T efectores de memoria mediante la unión simultánea de su porción IgG_1 a los receptores de inmunoglobulina en las células citotóxicas y su porción LFA-3 al CD2 de los linfocitos T, lo cual precipita la apoptosis mediada por granzima de los linfocitos T efectores de memoria. Esto puede conducir a una reducción de los recuentos de linfocitos $CD4^+$, por lo que se necesita un recuento basal de linfocitos $CD4^+$ antes de iniciar el alefacepto y después dos veces por semana durante el tratamiento.

EFALIZUMAB. Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la molécula CD11a de la LFA-1.

Al unirse al CD11a en los linfocitos T, el efalizumab evita la unión de la LFA-1 a la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 en la superficie de las células presentadoras de antígeno, las células endoteliales vasculares y las células en la dermis y la epidermis (figura 65-5), lo que interfiere con la activación y migración de linfocitos T y su función citotóxica. Ocurre una leucocitosis periférica transitoria en algunos pacientes que consumen efalizumab, que puede deberse a la inhibición del tránsito de linfocitos T. Otros efectos secundarios incluyen trombocitopenia y exacerbación de la psoriasis. Es por ello que debe obtenerse una biometría hemática basal y repetirse después en forma periódica. Es preciso tener cuidado con los pacientes que desarrollan signos neurológicos mientras consumen efalizumab.

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El TNF-α es fundamental para la respuesta T_H1 en la psoriasis activa, en la cual induce citocinas inflamatorias, regula de forma ascendente a moléculas de adhesión intracelular, inhibe la apoptosis de queratinocitos e induce su proliferación. El bloqueo del TNF-α disminuye la inflamación, la proliferación de queratinocitos y la adhesión vascular, lo que produce una mejoría en las lesiones psoriásicas.

Como los inhibidores de TNF-α alteran las reacciones inmunitarias, los pacientes con cualquier compuesto anti-TNF-α poseen un riesgo mayor de infecciones graves y cáncer. Otros fenómenos adversos incluyen la exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad desmielinizante en individuos predispuestos. Todos los pacientes deben someterse a una prueba de tuberculosis y evaluar antecedentes de trastorno desmielinizante, insuficiencia cardiaca, infección activa o cáncer antes del tratamiento.

Cuadro 65-9

Fármacos biológicos usados con regularidad en dermatología.

FÁRMACO	ALEFACEPTO	EFALIZUMAB	ADALIMUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB
Clase estructural	Proteína de fusión receptor-anticuerpo	Anticuerpo monoclonal humanizado	Anticuerpo monoclonal humano	Proteína de fusión receptor-anticuerpo	Anticuerpo monoclonal quimérico
Componentes	LFA-3 y Fc de IgG_1	Región determinante de complementariedad del anticuerpo monoclonal murino en una IgG_1 humana	IgG_1	Receptor de TNF p75 y Fc de IgG_1	Región variable del anticuerpo monoclonal murino en una IgG_1 humana
Sitio de unión	CD2	Subunidad CD11a de LFA-1	TNF-α	TNF-α	TNF-α
Método de administración	IM	SC	SC	SC	IV
Intervalo de administración para psoriasis	15 mg cada semana durante 12 semanas, suspender 12 semanas, luego repetir	0.7 mg/kg en la primera semana, luego 1 mg/kg en cada semana	Dosis de carga de 80 mg, luego 40 mg cada dos semanas	50 mg dos veces a la semana por tres meses, luego 50 mg cada semana	5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6; luego, cada 6 a 8 semanas
Indicaciones de la FDA	Psoriasis moderada a grave	Psoriasis moderada a grave	Psoriasis moderada a grave y artritis psoriásica; artritis reumatoide adulta y juvenil; espondilitis anquilosante; enfermedad de Crohn	Psoriasis moderada a grave y artritis psoriásica; artritis reumatoide adulta y juvenil; espondilitis anquilosante	Psoriasis grave; artritis psoriásica moderada a grave; artritis reumatoide adulta; espondilitis anquilosante; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn
Categoría de embarazo	B	C	B	B	B
Eficacia en psoriasis[a]	28 a 33%	27 a 39%	53%	47%	76 a 80%

LFA, antígeno asociado a la función linfocítica; IgG, inmunoglobulina G; TNF, factor de necrosis tumoral; IM, intramuscular; SC, subcutánea; IV, intravenosa.

[a] Los valores de eficacia están tomados de las publicaciones citados por Tzu J. y Kerdel F. From conventional to cutting edge: The new era of biologics in treatment of psoriasis. Dermatol Ther, 2008,21:131-141.

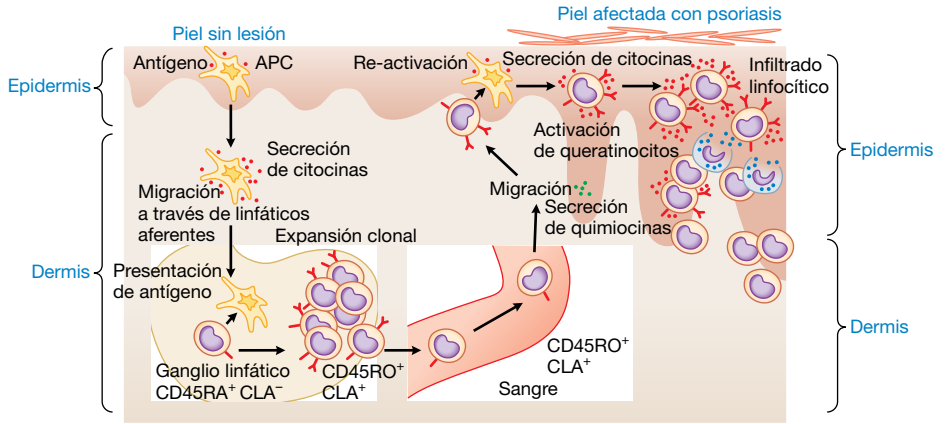


Figura 65-4 *Inmunopatogenia de la psoriasis*. La psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel prototípico en el que poblaciones específicas de linfocitos T se estimulan por un antígeno(s) todavía no definido tras ser presentado por una célula presentadora de antígeno (CPA). Los linfocitos T liberan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF-) y el interferón α (IFN-α), que induce proliferación de queratinocitos y células endoteliales. ACL, antígeno cutáneo relacionado con linfocitos.

ETANERCEPT. Es una proteína de fusión, soluble y recombinante, completamente humana del receptor de TNF que se integra con dos moléculas de la porción de unión a ligando del receptor de TNF (p75) unida a la porción Fc del IgG_1. Este fármaco se une al TNF soluble y al que está unido a la membrana, de tal forma que suprime la acción del TNF. El etanercept usado a 0.4 mg/kg dos veces por semana en la psoriasis pediátrica es seguro y eficaz. El empleo del etanercept se acompaña de mayor riesgo de infecciones (septicemia bacteriana, tuberculosis), que llevan incluso a la hospitalización o la muerte.

INFLIXIMAB. Es un anticuerpo monoclonal de IgG_1 quimérico murino-humano que se une al TNF-α soluble y al que está ligado a la membrana. El infliximab es un anticuerpo fijador de complemento que induce una lisis dependiente de complemento y mediada por células cuando se une al TNF-α ligado a la superficie celular. Se pueden desarrollar anticuerpos neutralizadores del infliximab. La administración concomitante de metotrexato o glucocorticoides puede suprimir esta formación de anticuerpos.

ADALIMUMAB. Es un anticuerpo monoclonal humano de IgG_1 que se une al TNF-α soluble y al que está ligado a la membrana. Al igual que el infliximab, puede mediar la citólisis inducida por complemento en células que expresan TNF. A diferencia del infliximab, el adalimumab es totalmente humano, lo que reduce el riesgo de que se formen anticuerpos neutralizadores.

PROTEÍNA DE FUSIÓN DIRIGIDA AL LINFOMA CUTÁNEO DE LINFOCITOS T

DINELEUCINA DIFTITOX (DAB_{389}-IL-2). Es una proteína de fusión compuesta por los fragmentos A y B de la toxina de la difteria y la porción del IL-2 unida al receptor. El DAB_{389}-IL-2 está indicado para linfoma cutáneo de linfocitos T avanzado en pacientes con > 20% de linfocitos T que expresan el marcador de superficie CD25.

El receptor de IL-2 (IL-2R) está presente en linfocitos T cancerosos y activados, pero no en los linfocitos B y T en reposo. Tras su unión al IL-2R, el DAB_{389}-IL-2 se internaliza mediante endocitosis. A continuación, el fragmento activo de toxina de difteria se libera en el citosol, en donde inhibe la síntesis de proteínas mediante la ribosilación ADP del factor de elongación 2 (EF-2) y conduce a la muerte celular. La tasa de respuesta es de 30%. Los efectos secundarios incluyen dolor, fiebre, escalofrío, náusea, vómito y diarrea; una reacción inmediata de hipersensibilidad en 60% de los pacientes, y síndrome de fuga capilar en 20 a 30% de los enfermos.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)

La IVIG se prepara a partir de suero humano fraccionado que proviene de miles de donadores con variadas exposiciones a antígenos (capítulo 35). Las preparaciones de IVIG están compuestas de > 90% de IgG, con cantidades mínimas de IgA, CD4 soluble, CD8, moléculas de HLA y citocinas. En dermato-

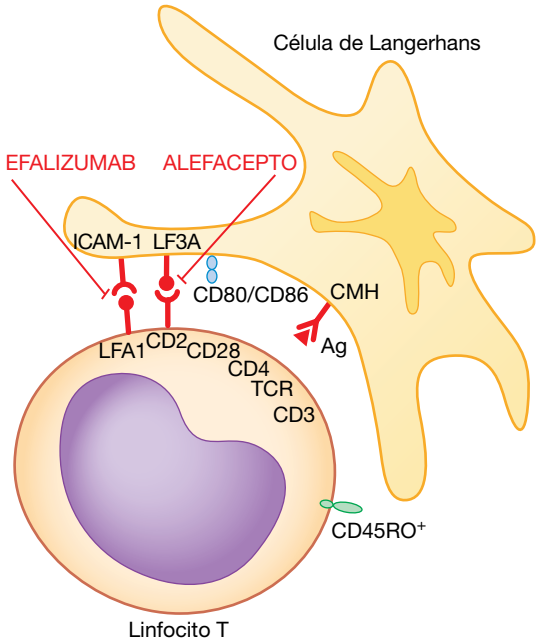


Figura 65-5 *Mecanismos de acción de fármacos biológicos seleccionados para la psoriasis.* Los fármacos biológicos más recientes pueden interferir con uno o más pasos en la patogenia de la psoriasis y producir mejoría clínica. Véase el texto para consultar los detalles. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; LFA, antígeno relacionado con la función de linfocito; CMH complejo mayor de histocompatibilidad; TCR, receptor de linfocito T.

logía, la IVIG se usa de forma extraoficial como tratamiento adyuvante o de rescate para enfermedades bulosas autoinmunitarias, necrólisis epidérmica tóxica, enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, urticaria, dermatitis atópica y enfermedad de injerto contra hospedador.

Aunque el mecanismo de acción de la IVIG no se comprende con claridad, los mecanismos propuestos incluyen supresión de la producción de IgG, catabolismo acelerado de IgG, neutralización de reacciones mediadas por complemento, neutralización de anticuerpos patógenos, regulación descendente de citocinas inflamatorias, inhibición de linfocitos T autorreactivos, inhibición del tránsito de células inmunitarias y bloqueo de interacciones de ligando de Fas/receptor de Fas. La IVIG está contraindicada en personas con deficiencia selectiva grave de IgA (IgA < 0.05 g/L). Estos individuos pueden poseer anticuerpos anti-IgA que los ponen en riesgo de sufrir reacciones anafilácticas graves. Otras contraindicaciones relativas incluyen las insuficiencias cardiaca congestiva y renal.

FILTROS SOLARES

La fotoprotección de los efectos agudos y crónicos de la exposición al sol está fácilmente disponible en los filtros solares. Los principales ingredientes activos de los filtros solares disponibles incluyen compuestos químicos que absorben la radiación solar que incide en las zonas UVB o UVA y físicos que contienen materiales en partículas que pueden bloquear o reflejar la energía incidente y reducir su transmisión a la piel. La FDA ha emitido en fecha reciente nuevas disposiciones para estandarizar la eficacia de los filtros solares, que se revisaron en una actualización (12 de mayo de 2012) de la versión en línea de Goodman y Gilman.

Hay evidencia de que el uso regular de filtros solares puede reducir el riesgo de queratosis actínicas y carcinomas cutáneos de células escamosas. Además de evitar por completo el sol, los filtros solares son el mejor método aislado de protección de la piel contra el daño inducido por radiación UV. Sin embargo, se necesitan respuestas definitivas para los aspectos relacionados con la eficacia de los filtros solares para reducir el riesgo de cáncer de piel.

Filtros UVA. Los filtros UVA disponibles hoy en Estados Unidos incluyen 1) avobenzona, conocida también como Parsol 1789; 2) oxibenzona; 3) dióxido de titanio; 4) óxido de cinc, y 5) ecamsule. Existen filtros solares adicionales que no están disponibles en Estados Unidos, incluidos el bemotrizinol y el bisoctrizol.

Filtros UVB. Hay numerosos filtros UVB, entre ellos ésteres (p. ej., padimato O) del ácido p-aminobenzoico (PABA), cinamatos (p. ej., octinoxato), octocrileno y salicilatos (p. ej., octisalato).

TRATAMIENTO DEL PRURITO

El prurito (comezón) ocurre en múltiples trastornos dermatológicos, como piel seca o xerosis, eccema atópico, urticaria e infestaciones. Esta alteración también puede ser un signo de trastornos internos, incluidos neoplasias malignas, insuficiencia renal crónica y enfermedad hepatobiliar. Además de tratar el trastorno subyacente, el abordaje general para el tratamiento del prurito se determina al clasificarlo en una de cuatro categorías clínicas (cuadro 65-10). Una larga experiencia muestra que el oro es efectivo para el tratamiento del prurito en la palma de la mano.

FÁRMACOS PARA TRASTORNOS HIPERQUERATÓSICOS

Los fármacos queratolíticos reducen la hiperqueratosis mediante múltiples mecanismos (p. ej., rompimiento de uniones intercelulares, incremento del contenido de agua del estrato córneo, aumento de la descamación). Los trastornos comunes tratados con queratolíticos incluyen psoriasis, dermatitis seborreica, xerosis, ictiosis y verrugas.

Los **α-hidroxiácidos** pueden reducir el espesor del estrato córneo al disolver componentes del desmosoma, activar enzimas hidrolíticas endógenas y atraer agua hacia el estrato córneo, para que ocurra la separación de las células. También parecen aumentar los glucosaminoglucanos, el colágeno y las fibras elásticas en la dermis, y se usan en varias formulaciones para revertir el fotoenvejecimiento. La FDA exige que los cosméticos que contienen α-hidroxiácidos se etiqueten con una alerta sobre quemaduras de sol advirtiendo que el producto puede aumentar la sensibilidad al sol. Los α-hidroxiácidos usados incluyen las formas glucólica, láctica, málica, cítrica, hidroxicaprílica, hidroxicáprica y mandélica.

El **ácido salicílico** funciona mediante la disolución del cemento intercelular, lo cual reduce la adhesión de los corneocitos y ablanda el estrato córneo. Con el uso extenso y prolongado puede desarrollarse salicilismo, en especial en niños y pacientes con disfunción renal o hepática, y su uso se debe limitar a < 2 g aplicados a la superficie de la piel

Cuadro 65-10

Fármacos usados para el tratamiento del prurito.

Prurito pruritoceptivo: comezón originada en la piel debido a inflamación u otra enfermedad cutánea.
- Emolientes: reparación de la función de barrera.
- Refrescantes (mentol, alcanfor, calamina): contrairritantes.
- Capsaicina: contrairritante.
- Antihistamínicos: inhiben el prurito inducido por histamina.
- Esteroides tópicos: efectos directos antipruriginosos y antiinflamatorios.
- Inmunomoduladores tópicos: antiinflamatorios.
- Fototerapia: reducción de reactividad de mastocitos y efectos antiinflamatorios.
- Talidomida: antiinflamatorio mediante supresión de exceso de TNF-α.

Prurito neuropático: comezón por enfermedad de nervios aferentes.
- Carbamazepina: bloqueo de transmisión sináptica y conductos de Na^+ dependientes de uso.
- Gabapentina: suprime la hiperexcitabilidad neuronal al inhibir los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje.
- Anestésicos tópicos (EMLA, benzocaína, pramoxina): ↓ conducción nerviosa mediante bloqueo de conductos de Na^+.

Prurito neurogénico: comezón originada en el sistema nervioso, sin evidencia de afectación neural.
- Talidomida: depresor central.
- Antagonistas de receptores de opioide (naloxona, naltrexona): ↓ tono opioidérgico.
- Antidepresivos tricíclicos: ↓ de la señalización de la vía de prurito alterada [neurotransmisor].
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): ↓ de la señalización de la vía de prurito alterada [neurotransmisor].

Prurito psicogénico: comezón por enfermedad psicológica.
- Ansiolíticos (alprazolam, clonazepam, benzodiazepinas): alivian el prurito de reacción a estrés.
- Antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, olanzapina): alivian el prurito de características impulsivas.
- Antidepresivos tricíclicos: alivian la depresión y el insomnio relacionados con el prurito.
- SSRI: alivian el prurito de características compulsivas.

en un periodo de 24 h. El ácido salicílico, que en términos químicos no es un verdadero β-hidroxiácido, se consigna a menudo como tal en las etiquetas de los cosméticos. Otros ingredientes de β-hidroxiácidos en los cosméticos incluyen los ácidos β-hidroxibutanoico, δ-trópico y tretocánico. La aplicación tópica de estos fármacos se debe acompañar con protección solar.

La **urea** en bajas concentraciones aumenta la absorción y retención de agua en la piel, y ello produce una mayor flexibilidad y suavidad de ella. A concentraciones > 40%, la urea desnaturaliza y escinde proteínas y se emplea para disolver callos o uñas distróficas avulsionadas.

El **azufre** es queratolítico, antiséptico, antiparasitario y antiseborreico. Ejerce su efecto queratolítico al reaccionar con la cisteína dentro de los queratinocitos y producir cistina y sulfuro de hidrógeno (H_2S). El H_2S rompe la queratina y causa la disolución del estrato córneo.

El **propilenglicol** (como soluciones acuosas al 60 a 100%) aumenta el contenido de agua del estrato córneo e intensifica la descamación. Es muy efectivo en trastornos con hiperqueratosis de retención.

FÁRMACOS PARA ALOPECIA ANDROGENÉTICA

La alopecia androgenética, muy conocida como calvicie de patrón masculino o femenino, es la causa más común de pérdida capilar en adultos > 40 años de edad. Es un rasgo genético heredado con expresión variable. En los folículos capilares susceptibles, la dihidrotestosterona se une al receptor de andrógeno; el complejo hormona-receptor activa a los genes causantes de la transformación gradual de folículos terminales grandes a folículos vellosos miniaturizados. El tratamiento de la alopecia androgenética se dirige a reducir la pérdida capilar y preservar el cabello existente.

Minoxidilo. Se ha observado que el minoxidilo, desarrollado como antihipertensivo (capítulo 27), se relacionaba con hipertricosis en algunos pacientes. El minoxidilo tópico está disponible como solución al 2 o 5%. Este compuesto aumenta el tamaño del folículo, lo que produce un cuerpo capilar más grueso, y estimula y prolonga la fase anagénica del ciclo capilar, de tal modo que produce cabellos más largos y en mayores cantidades. El tratamiento debe ser continuo o se pierde todo crecimiento capilar inducido por el fármaco. Se puede generar dermatitis alérgica e irritante de contacto, y se debe tener cuidado al aplicar el fármaco porque el crecimiento de cabello puede surgir en puntos no deseados. Esto se revierte al interrumpir el fármaco. Se debe instruir a los pacientes para que laven sus manos tras aplicar el minoxidilo.

Finasterida. Inhibe a la isozima tipo II de la 5α-reductasa, la enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (capítulo 41) y que se encuentra en los folículos pilosos. Las áreas de calvicie del cuero cabelludo se vinculan con mayores concentraciones de dihidrotestosterona y folículos pilosos más pequeños que las áreas sin calvicie. Se ha demostrado que la finasterida administrada en forma oral (1 mg/día) aumenta en forma variable el crecimiento de cabello en los varones a lo largo de un periodo de dos años. Este compuesto está aprobado para su uso sólo en varones. Las mujeres embarazadas no deben exponerse al fármaco porque tiene el potencial de inducir alteraciones genitales en los fetos masculinos. Los efectos secundarios de la finasterida incluyen libido disminuida, disfunción eréctil, trastorno de eyaculación y disminución del volumen de eyaculación. Como en el caso del minoxidilo, el tratamiento con finasterida debe ser continuo o se pierde todo el cabello de crecimiento reciente.

TRATAMIENTO DE HIPERPIGMENTACIÓN

Estos fármacos son más efectivos en la pigmentación inducida por hormonas o por luz dentro de la epidermis. Su eficacia es limitada en la pigmentación posinflamatoria dentro de la dermis.

Hidroquinona. La hidroquinona (1,4-dihidrobenceno) atenúa la producción de pigmento en los melanocitos al inhibir la conversión de dopa en melanina mediante la inhibición de la enzima tirosinasa. Otros mecanismos incluyen la inhibición de la síntesis de DNA y RNA, la degradación de melanosomas y la destrucción de melanocitos. Existen múltiples formulaciones, a las que se añaden ingredientes reforzadores de penetración, microesponjas y filtros solares. Los efectos secundarios pueden incluir dermatitis y ocronosis.

Monobenzona. La menobenzona causa hipopigmentación permanente y *no* se debe usar para hiperpigmentaciones sistemáticas posinflamatorias o inducidas por hormonas.

Azelaico. El ácido azelaico inhibe la actividad de la tirosinasa, pero es menos efectivo que la hidroquinona. Debido a que tiene leves propiedades comedolíticas, antimicrobianas y antiinflamatorias, también se utiliza a menudo en acné y rosácea papulopustular.

Mequinol. El mequinol (4-hidroxianisol, metoxifenol, éter hidroquinona monometílico, orp-hidroxianisol) es un inhibidor competitivo de la tirosinasa. Está disponible como producto de prescripción al 2% en combinación con tretinoína al 0.01% y vitamina C para aclaramiento de la piel.

FÁRMACOS DIVERSOS

La **capsaicina** es un alcaloide derivado de plantas de la familia *Solanaceae* (esto es, chiles). La capsaicina interactúa con el receptor de potencial transitorio vaniloide potencial (TRPV1) en las neuronas sensoriales de la fibra C. El TRPV1 es un conducto catiónico dependiente de ligando, no selectivo de la familia TRP y modulado por varios estímulos nocivos. La exposición crónica a la capsaicina estimula primero, y luego desensibiliza, a este conducto ante la capsaicina y otros estímulos nocivos diversos. La capsaicina también da lugar al agotamiento local de sustancia P, un neuropéptido endógeno que participa en la percepción sensorial y la transmisión del dolor. La capsaicina está disponible en diversas concentraciones como crema, loción, gel, aplicador de rodillo y parche transdérmico. La capsaicina está aprobada por la FDA para el alivio temporal de dolores y molestias menores relacionados con dolor de espalda, fatiga y artritis, y se usa para tratamiento extraoficial de neuralgia posherpética y neuropatía diabética dolorosa.

La **podofilina**, resina de podofilo, es una mezcla de compuestos químicos de la planta *Podophyllum peltatum* (mandrágora o manzana de mayo) que contiene podofilotoxina (podofilox), se une a los microtúbulos y detiene la mitosis en la metafase. Para el tratamiento de verrugas anogenitales, la resina de podofilino (10 a 40%) se aplica en forma semanal por un médico y se deja en su lugar durante no más de 2 a 6 h. Los principales efectos secundarios son irritación y reacciones locales ulcerativas. No se debe utilizar en la boca ni durante el embarazo. El podofilox está disponible como solución al 0.5% para aplicación doméstica dos veces al día durante tres días consecutivos, que se repite en forma semanal según se requiera hasta cuatro ciclos.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica, o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

66 capítulo Métodos anticonceptivos y farmacoterapia de trastornos obstétricos y ginecológicos

En conjunto, los fármacos que controlan la fecundidad y tratan trastornos de los órganos reproductivos de la mujer, constituyen algunos de los fármacos más utilizados en la práctica clínica. Este capítulo expone varios de los temas y trastornos comunes y las farmacoterapias que son indispensables para la salud de la mujer. El objetivo es describir los trastornos de la reproducción y aspectos del tratamiento más que hacer una exposición integral de los propios fármacos, mismos que se describen con mayor detalle a lo largo del libro (p. ej., capítulo 33, prostaglandinas; capítulo 38, gonadotropinas, agonistas y hormona liberadora de gonadotropina [GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*] y la oxitocina; capítulo 40, estrógenos y progestágenos, y la sección VII, que señala datos sobre antibióticos).

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Los métodos anticonceptivos pueden ser parte de la profilaxis planeada o después del coito en caso de una situación de urgencia (p. ej., anticonceptivos orales que contienen grandes dosis de estrógeno; anticonceptivos con grandes dosis de progestágeno, un antagonista de progesterona o dispositivos intrauterinos). Se puede recurrir a un antagonista de progesterona para terminar un embarazo confirmado.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PLANIFICADOS

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS. Los comprimidos que contienen un estrógeno y un progestágeno constituyen algunos de los anticonceptivos orales más usados (cuadro 66-1); actúan predominantemente al suprimir el incremento de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y con ello evitan la ovulación. Se cuenta con diversas presentaciones para administración oral, transdérmica y vaginal (consúltese el cuadro 66-2 en la 12a. edición del texto original, que incluye una lista de presentaciones comerciales, muchas de las cuales se pueden conseguir en la forma de genéricos). Casi todas ellas contienen *etinilestradiol* como estrógeno y un derivado de la *17α-alquil-19-nortestosterona* como progestágeno y se utilizan los primeros 21 a 24 días de un ciclo de 28 días.

MECANISMOS DE ACCIÓN. El estrógeno sensibiliza al hipotálamo y a las células gonadotrópicas hipofisarias a los efectos inhibidores o retroalimentarios del progestágeno y lleva al mínimo la metrorragia. Los progestágenos ejercen efectos de retroalimentación negativa, lo cual suprime el incremento del nivel de LH y con ello impide la ovulación y protege de cáncer uterino a la mujer, al anular los efectos proliferativos de estrógeno en el endometrio.

PRESENTACIONES. Las nuevas presentaciones permiten emprender técnicas de anticoncepción eficaces y mejorar los perfiles de actividad. Los preparados contienen cantidades menores de hormonas para llevar al mínimo los efectos farmacológicos secundarios; algunos incorporan progestágenos con menor actividad androgénica (p. ej., *gestodene, desogestrel*), o antagonistas del receptor mineralocorticoide y con ello aminoran la tendencia a producir edema (como *drospirenona*). Por costumbre, los anticonceptivos orales combinados se empacaban en receptáculos de 21 comprimidos que contenían hormona activa y siete con placebo; cada comprimido activo contenía una cantidad constante de estrógeno y progestágeno (es decir, formulación monofásica). En un intento por llevar al máximo los efectos antiovulatorios y evitar la metrorragia, en tanto se minimiza la exposición total a las hormonas, algunas presentaciones incluyen píldoras activas con dos (bifásicas) o tres (trifásicas) cantidades diferentes de una o ambas hormonas para utilizar en forma seriada en cada ciclo.

Los anticonceptivos con "ciclo extendido" amplían el número de comprimidos activos por ciclo y con ello aminoran la duración del sangrado menstrual. Dos productos contienen 24 píldoras activas y sólo cuatro de placebo (p. ej., drospirenona como progestágeno, y etinilestradiol y noretindrona). Dos productos que se distribuyen en envases con 91 píldoras de las cuales 84 contienen estrógeno/progestágeno y siete placebo o siete comprimidos que contienen una dosis menor de etinilestradiol solo. Por último, la combinación de levonorgestrel y etinilestradiol se comercializa en envases de 28 días que contienen comprimidos con hormona solamente, pero no placebo. Todas estas presentaciones de ciclo extendido al parecer son similares a los productos tradicionales, como anticonceptivos; además de la mayor frecuencia de metrorragia inicialmente, no se han observado reacciones adversas inesperadas.

Cuadro 66-1

Índice de ineficacia anual de diversas formas de métodos anticonceptivos.

MÉTODO ANTICONCEPTIVO	ÍNDICE DE INEFICACIA (*uso perfecto*)	ÍNDICE DE INEFICACIA (*uso típico*)
Anticonceptivos orales combinados	0.3%	8%
Minicomprimido que tiene sólo progestágeno	0.5%	8%
Medroxiprogesterona	0.3%	3%
Dispositivo intrauterino de cobre	0.6%	0.8%
Dispositivo intrauterino con progestágeno	0.2%	0.2%
Implante de etonogestrel	0.05%	0.05%
Etinilestradiol y norelgestromina	0.3%	8%
Etinilestradiol y etonorgestrel	0.3%	8%
Condones/diafragmas	2%	15%
Espermicidas	18%	29%
Ligadura de trompas	0.5%	0.5%
Vasectomía	0.1%	0.15%
Ninguna	85%	85%

Se cuenta con un parche transdérmico de aplicación semanal que libera etinilestradiol (20 μg/día) y norelgestromina (que se metaboliza hasta la forma de norgestimato; 150 μg/día). En respuesta a datos farmacocinéticos que sugieren que dicho parche genera una exposición mayor a estrógeno (AUC, *área debajo de la curva*) que los anticonceptivos orales en dosis pequeñas, en Estados Unidos la FDA ha agregado un recuadro negro (resaltado en la etiqueta) que destaca esta diferencia farmacocinética y advierte de la posibilidad de un mayor riesgo de tromboembolia venosa. En 5 a 15% de las usuarias puede haber reacciones locales al parche, situación que puede aminorar con la aplicación previa de un glucocorticoide tópico. También se cuenta con un anillo vaginal que libera etinilestradiol (15 μg al día) y etonorgestrel (metabolito activo del desogestrel; 120 μg al día). Cada anillo se utiliza durante tres semanas, seguido de una semana sin él.

Las presentaciones combinadas de estrógeno/progestágeno tienen enorme eficacia (cerca de 99%) como anticonceptivos y también poseen diversos beneficios además de tal acción, que incluyen protección contra algunos cánceres (p. ej., ovárico, endometrial y colorrectal); disminución de la anemia ferropénica como consecuencia de hemorragia menstrual y un menor riesgo de fracturas por osteoporosis. Los anticonceptivos orales combinados también se utilizan de manera amplia contra situaciones como endometriosis, dismenorrea, menorragia, irregularidades de ciclos menstruales, trastorno disfórico premenstrual, acné e hirsutismo.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos graves de las combinaciones de estrógeno/progestágeno como fármacos anticonceptivos son relativamente raros. El más grave y común es la enfermedad tromboembólica, que depende en gran medida del componente estrogénico. Los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de dicha enfermedad son la concentración de estrógeno del anticonceptivo, la edad de la mujer, tabaquismo y trombofilias hereditarias. Subsisten los debates activos en cuanto a la influencia que tienen los anticonceptivos combinados en el cáncer mamario; a pesar de que en un metaanálisis de estudios epidemiológicos se llegó a la conclusión de que los anticonceptivos combinados incrementaban el riesgo de cáncer mamario, los datos de estudios hechos con dosis menores de hormonas en las presentaciones actuales sugieren que no aumenta el riesgo de cáncer de la mama.

Otras reacciones adversas comprenden hipertensión, edema, vesiculopatías e incremento de los niveles de triglicéridos séricos (capítulo 40). En el caso de anticonceptivos que contienen drospirenona, el cual antagoniza el receptor de mineralocorticoides, habrá que medir en forma seriada el potasio sérico en mujeres expuestas al peligro de hiperpotasemia (como las que reciben diuréticos que ahorran potasio o fármacos que inhiben el sistema de renina-angiotensina). Los anticonceptivos combinados están contraindicados en mujeres con el antecedente de enfermedad tromboembólica, enfermedad vascular cerebral, cefaleas migrañosas con aura, cáncer estrogenodependiente, disminución de la función hepática o hepatopatía activa, hemorragia uterina (no diagnosticada) y sospecha de embarazo. Es importante vigilar de manera estricta a las mujeres con el antecedente de diabetes gestacional y hay que considerar seriamente la interrupción del uso de los fármacos de manera que se anticipen problemas relacionados con el mayor riesgo de tromboembolia venosa (p. ej., cirugía planeada).

ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTÁGENOS SOLAMENTE. Los minicomprimidos que tienen sólo progestágeno incluyen derivados de 17α-alquil-19-nortestosterona, pero no estrógeno. No inhiben la ovulación en cierto grado, pero su eficacia también refleja cambios en el moco cervicouterino que inhibe la fecundación y cambios endometriales que inhiben la implantación. Son un poco menos eficaces que las presentaciones por combinación de estrógeno/progestágeno y su principal reacción adversa es la metrorragia.

Los progestágenos también se utilizan como productos anticonceptivos de acción prolongada. La medroxiprogesterona en una presentación de absorción lenta aplicada por inyección subcutánea o intramuscular permite la anticoncepción eficaz durante tres meses. Su empleo se ha vinculado con disminución de la densidad mineral ósea. Con los implantes subdérmicos de varillas impregnadas de progestágeno se logra anticoncepción eficaz por varios años. En Estados Unidos el único sistema aprobado es el implante de etonogestrel, que incorpora 3-cetodesogestrel, metabolito activo del desogestrel, en una matriz inerte. Con un dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel se obtiene anticoncepción muy eficaz incluso durante cinco años. El producto actúa predominantemente al inhibir la función de los gametos y su supervivencia, por medio de cambios locales en el moco cervicouterino.

ANTICONCEPCIÓN POSCOITO

Las medidas anticonceptivas poscoito (o de urgencia) están indicadas en casos de falla mecánica de los dispositivos de barrera o en circunstancias de coito sin protección. No fueron concebidas como un método anticonceptivo habitual. No se conocen a detalle los mecanismos de acción de este tipo de medidas.

Existe un anticonceptivo con dos comprimidos de levonorgestrel como progestágeno (0.75 mg cada uno), que se comercializa específicamente para anticoncepción poscoito y se puede obtener en Estados Unidos sin receta, por mujeres de ≥ 18 años de edad. El tratamiento asume su máxima eficacia si la mujer ingiere la primera dosis en término de 72 h de haber tenido relación sexual, seguida por una segunda dosis 12 h después; al parecer tiene igual eficacia una sola dosis de 1.5 mg en término de 72 h de ocurrido el coito. Otras opciones para la anticoncepción poscoito incluyen mifepristona , aunque en Estados Unidos no ha sido aprobada por la FDA para tal indicación, pero es muy eficaz en dosis que van de 10 a 50 mg cuando se administra en término de cinco días del coito no protegido, y los dispositivos intrauterinos de cobre cuando se colocan en término de cuatro días de dicha situación sin protección. La mifepristona posee actividad abortiva cuando se utiliza en un régimen terapéutico diferente. El ulipristal, un modulador selectivo del receptor de progesterona, fue aprobado recientemente en Estados Unidos para usar en situaciones de urgencia contra la concepción eficaz incluso hasta 120 h después de coito no protegido; consúltese el capítulo 40 para mayor información.

TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

Si no se utiliza alguna medida anticonceptiva o es ineficaz cabe recurrir a la *mifepristona* (RU-486) o al *metotrexato* (50 mg/m^2 por vía intramuscular u oral) para terminar un embarazo no deseado, en centros extraquirúrgicos. Después se administra una prostaglandina para estimular las contracciones uterinas y expulsar el producto desprendido de la concepción; en Estados Unidos las prostaglandinas utilizadas incluyen dinoprostona (PGE_2) aplicado por vía vaginal o el misoprostol, análogo de PGE_1 oral o aplicado por vía vaginal y ambos se pueden utilizar como indicaciones no oficiales, para tal finalidad. Entre las prostaglandinas utilizadas en otros países está la sulprostona, análogo de PGE_2, y el gemeprost, análogo de PGE_1.

MIFEPRISTONA. La mifepristona es un derivado 17α-alquil-19-nortestosterona que actúa como antagonista competitivo en el receptor de progesterona. Sus acciones ocasionan hemorragia focal y degradación de la matriz extracelular del estroma, lo que culmina al final en el desprendimiento del endometrio uterino. Además, la mifepristona incrementa la sensibilidad del útero a los efectos uterotónicos de las prostaglandinas. Este fármaco se metaboliza a través de una serie de reacciones que comienzan con enzimas CYP3A4 hepáticas. Es importante que las mujeres que durante tiempo prolongado recibieron glucocorticoides no utilicen mifepristona, por su actividad antiglucocorticoide y debe usarse con gran cautela en mujeres anémicas o que reciben anticoagulantes.

Tal como ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos, la mujer recibe 600 mg de mifepristona para terminación del embarazo en término de 49 días después de haber comenzado el último periodo menstrual. El misoprostol, análogo sintético de PGE_1 (400 μg) se administra por vía oral 48 h más tarde; la aplicación vaginal tiene, cuando menos, la misma eficacia, pero no ha sido aprobada por la FDA. El aborto completo con este procedimiento rebasa 90%, pero si es ineficaz la técnica o el resultado es incompleto, se necesitará intervención quirúrgica. Las dosis repetidas del misoprostol solo (p. ej., 800 μg por vía vaginal o sublingual cada 3 h o cada 12 h en un total de tres dosis), también han sido eficaces en situaciones en que no se cuenta con mifepristona. La hemorragia vaginal sobreviene después de terminado el embarazo y típicamente dura una a dos semanas, aunque en contadas ocasiones (0.1% de las pacientes) es lo suficientemente profusa para obligar a la práctica de transfusión sanguínea. Un porcentaje elevado de mujeres también presenta dolor abdominal y cólicos uterinos, náusea y vómito, y diarrea que es consecuencia del uso de la prostaglandina. La mifepristona conlleva el riesgo de infección grave y a veces mortal, además de hemorragia después de usarla para aborto médico, razón por la cual a la información sobre el producto se le ha añadido un recuadro negro (resaltado en la etiqueta). Es necesario transmitir a toda mujer que recibe el fármaco los riesgos anteriores y recomendarle que solicite inmediatamente atención médica en caso de que se desarrollen signos o síntomas de tales problemas. Puede surgir choque séptico fulminante por infecciones por *Clostridium sordellii* atribuibles a los efectos combinados de infección uterina e inhibición de la acción de glucocorticoides por la mifepristona.

METOTREXATO. El metotrexato es un abortivo potente quizá como consecuencia de la capacidad de la placenta para concentrar el dihidrofolato poliglutamato (FH_2Glu_n) y sus análogos (capítulo 61).

FARMACOTERAPIA EN GINECOLOGÍA

INDUCCIÓN DE LA MADURACIÓN SEXUAL

En diversos trastornos clínicos que incluyen el síndrome de Turner y otras formas de disgenesia gonadal, hay menor producción de esteroides ováricos en mujeres fenotípicas. Ellas, de manera típica, no desarrollan caracteres sexuales secundarios para la fecha normal de la pubertad (infantilismo sexual) o no menstrúan (amenorrea primaria). En tales casos se administran hormonas esteroideas para inducir el desarrollo de las características sexuales secundarias; sin embargo, el tratamiento se emprende solamente después de que se confirma el diagnóstico y se descartan cuadros primarios que podrían mejorar con medidas más específicas (p. ej., los prolactinomas) (capítulo 38).

Los tipos de estrógenos usados y los regímenes terapéuticos pueden variar con cada país o preferencias individuales. Entre los ejemplos están los estrógenos conjugados, en dosis de 0.3 a 1.25 mg; el 17β-estradiol micronizado, en dosis de 0.5 a 2.0 mg; el etinilestradiol, en dosis de 5 a 20 μg, y el 17β-estradiol transdérmico, en dosis de 25 a 50 μg. Para obtener el desarrollo óptimo de las mamas en el comienzo del tratamiento, éste incluirá típicamente una dosis pequeña de estrógeno (p. ej., estrógenos conjugados en una dosis inicial de 0.3 mg/día o etinilestradiol, a razón de 5 μg/día) y se comenzará en la paciente entre los 10 y 12 años o inmediatamente si el diagnóstico se confirma después de tales fechas. Después de tres a seis meses se aumenta la dosis (p. ej., 0.9 a 1.25 mg/día de estrógenos conjugados; o 20 μg/día, de etinilestradiol). Una vez logrado el objetivo, se agrega a dicho régimen un progestágeno como medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg/día o progesterona micronizada, 200 a 400 μg/día durante 12 días de cada ciclo, para llevar a plano óptimo el desarrollo mamario y permitir las menstruaciones cíclicas, y así evitar la hiperplasia endometrial y el riesgo que conlleva de cáncer uterino. Una vez regularizadas las menstruaciones, muchos médicos cambiarán a un anticonceptivo oral corriente de bajas dosis o incluso pueden recurrir a una presentación de ciclos extendidos.

La talla baja, signo unánime en el síndrome de Turner que no corresponde a mosaicismo, suele ser tratado con hormona del crecimiento humano (hGH, *human growth hormone*), a menudo junto con un andrógeno como la oxandrolona (capítulo 41). Por lo común se obtiene una mejor respuesta en el crecimiento si se comienza el tratamiento con hGH y andrógeno y se retrasa el comienzo de la estrogenoterapia (capítulo 38).

MENOPAUSIA

La menopausia denota la interrupción permanente de los periodos menstruales (es decir, por > 12 meses) que es consecuencia de la desaparición de la actividad folicular del ovario; surge cuando la mujer tiene entre 45 y 60 años de edad.

La disminución de los niveles de estradiol ocasiona síntomas y signos variables que incluyen alteraciones vasomotoras (bochornos o hiperemia), hiperhidrosis, irritabilidad, alteraciones del sueño y atrofia de tejidos estrogenodependientes. Además, la posmenopáusica está expuesta a un mayor peligro de osteoporosis, fracturas óseas y cardiopatía coronaria, y experimentar lapsos de amnesia y otros problemas de la esfera cognitiva.

ESTROGENOTERAPIA. La deficiencia estrogénica observada con la menopausia y también los datos de diversos estudios que indicaron efectos positivos con la restitución de estrógeno con tales parámetros, hicieron que se utilizara ampliamente dicha forma de restitución hormonal en perimenopáusicas y posmenopáusicas.

La publicación inicial de datos de la *Women's Health Initiative* (WHI), que constituyó una investigación grande, en que las testigos recibieron placebo y fueron asignadas al azar, cambió impresionantemente las estrategias terapéuticas de la menopausia. Como es de esperarse, el tratamiento de las posmenopáusicas con 0.625 mg de estrógeno conjugado y además 2.5 mg de medroxiprogesterona (en mujeres con útero) o con 0.625 mg del estrógeno conjugado solo (en mujeres sin útero), mejoró la densidad mineral ósea y aminoró el riesgo de fracturas y de cáncer colorrectal. Además, la estrogenoterapia en los grupos en que se usaron la combinación de estrógeno y progestágeno o el estrógeno solo, se acompañó de una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y enfermedad vascular cerebral; la incidencia de cáncer mamario y cardiopatía coronaria también aumentó en las personas que recibieron estrógeno y progestágeno. En mujeres > 65 años de vida, la hormonoterapia no mejoró las funciones cognitivas ni protegió de la demencia senil. Con base en los resultados anteriores, se recomendó que la restitución hormonal no debía usarse para disminuir el riesgo de cardiopatía coronaria, deficiencias cognitivas ni demencia senil. Más adelante, los análisis de subgrupos de los datos de WHI sugirieron que el riesgo cardiovascular no aumentó cuando comenzó la hormonoterapia en término de 10 años de la menopausia y que los riesgos de la estrogenoterapia pudieron ser mínimos en mujeres perimenopáusicas o que habían comenzado recientemente la menopausia.

Las vías para la administración de estrógeno en el tratamiento de restitución hormonal incluyen la oral, la transdérmica (parche, gel y nebulización) y la vaginal (crema, anillo, óvulos) (cuadro 66-3 de la 12a. edición del texto original). En mujeres después de histerectomía se utiliza el estrógeno solo; a las que tienen útero intacto también se administra un progestágeno para contrarrestar el efecto proliferativo del estrógeno en el endometrio.

Otros tratamientos de los síntomas vasomotores comprenden fitoestrógenos (p. ej., productos de soya); extractos fitoterápicos (*Cimicifuga racemosa*); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina); clonidina, y gabapentina. Sin embargo, la restitución hormonal sigue siendo la estrategia más eficaz para tratar los síntomas vasomotores en las menopáusicas. Las recomendaciones actuales señalan usar el estrógeno como forma de restitución con la mínima dosis eficaz y el lapso más corto, para combatir síntomas vasomotores moderados e intensos y sequedad vaginal; en el caso de este último síntoma se prefieren los preparados tópicos.

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es un trastorno estrogenodependiente que es consecuencia de la presencia de tejido endometrial ectópico fuera de la cavidad uterina. Afecta predominantemente a las mujeres durante su etapa reproductora con una prevalencia de 0.5 a 5% en las mujeres fecundas y de 25 a 40% en las infecundas. De manera típica, el diagnóstico se confirma por laparoscopia, técnica a la que se recurre por dolor pélvico inexplicado (dismenorrea o dispareunia) o esterilidad. Según se piensa, este último problema refleja afectación de las trompas de Falopio por el cuadro primario y probablemente deficiente maduración de ovocitos.

El tejido endometrial ectópico que ha proliferado reacciona a los esteroides ováricos, razón por la cual muchas estrategias sintomáticas para tratar el problema se orientan a generar un estado hipoestrogénico relativo. El tratamiento de primera línea ha sido con anticonceptivos orales combinados para tratar los síntomas de la endometriosis; abundantes pruebas obtenidas de estudios por observación confirman su beneficio. Se piensa que el mecanismo predominante de acción es la supresión de la secreción de gonadotropina con inhibición ulterior de la biosíntesis de estrógenos. Los progestágenos (p. ej., la medroxiprogesterona, dienogest) también se han usado para inducir la decidualización del tejido endometrial ectópico. El sistema intrauterino con levonorgestrel, aprobado en Estados Unidos como técnica anticonceptiva, se ha utilizado fuera de sus indicaciones oficiales para combatir el problema y también la menorragia.

Los agonistas estables de GnRH suprimen la secreción de gonadotropina y efectúan la castración médica. Entre los fármacos a los que se ha asignado indicación para tratar la endometriosis están leuprolida, goserelina y nafarelina; otros agonistas de GnRH también pueden utilizarse fuera de sus indicaciones oficiales, para tal finalidad (capítulo 38). Dada la notable disminución de la densidad ósea y síntomas de abstinencia de estrógeno, se ha recurrido a "adiciones terapéuticas" con estrógenos sintéticos en dosis pequeñas (p. ej., estrógenos equinos conjugados, a razón de 0.625 a 1.25 mg), o un progestágeno en dosis grande (como noretindrona, 5 mg) cuando la duración del tratamiento ha rebasado los seis meses. En Estados Unidos la FDA ha aprobado para tratar la endometriosis el uso de danazol, andrógeno sintético que inhibe la producción de gonadotropina por inhibición retroalimentaria del eje hipofisario-ovárico; en la actualidad pocas veces se usa, por sus notables efectos farmacológicos secundarios que incluyen hirsutismo e incremento de la concentración de transaminasas hepáticas. En Europa y otros países se ha empleado la gestrinona, un antiprogestágeno.

HIRSUTISMO

El hirsutismo, o la proliferación excesiva de vello con distribución propia de los varones, afecta cerca de 10% de las mujeres en edad reproductiva. Puede ser un proceso relativamente benigno idiopático o parte de un cuadro más grave de exceso de andrógeno que incluya virilización franca (enronquecimiento de la voz, mayor masa muscular, alopecia de configuración masculina, clitoromegalia) y suele ser consecuencia de tumores ováricos o suprarrenales. Entre las causas específicas del hirsutismo están la hiperplasia suprarrenal congénita, el *síndrome de ovario poliquístico* (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) y el síndrome de Cushing. Después de descartar cuadros patológicos graves como cáncer esteroidógeno, el tratamiento en gran medida es empírico.

La farmacoterapia se orienta a disminuir la producción y las actividades de andrógeno. Las medidas iniciales comprenden a menudo la administración de anticonceptivos orales combinados que suprimen la secreción de gonadotropina y con ello la de andrógenos ováricos. El estrógeno también incrementa la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales y de este modo aminora la concentración libre de testosterona. Para lograr el efecto pleno de la supresión mencionada se necesita a veces el transcurso de seis a nueve meses. Los agonistas de GnRH disminuyen el volumen de la secreción de gonadotropina y también se usan a veces para suprimir la producción de esteroides ováricos.

En mujeres que no reaccionan a la supresión ovárica, los intentos de bloquear la acción androgénica pueden ser eficaces. Con la espironolactona, antagonista del receptor de mineralocorticoides, y la flutamida (capítulo 41) se inhibe

el receptor de andrógeno. En Europa y otros países se utiliza la ciproterona (50 a 100 mg/día) como bloqueador del receptor de andrógeno junto con anticonceptivos orales combinados. La descendencia masculina de mujeres que se embarazan mientras reciben cualesquiera de los inhibidores androgénicos están en riesgo de mostrar disminución de la virilización como consecuencia de una menor síntesis o actividad de la dihidrotestosterona (categoría X de riesgo durante el embarazo, cuadro 66-3). El antimicótico cetoconazol, que inhibe las esteroidohidroxilasas (CYP) (capítulos 42 y 57), también bloquea la biosíntesis de andrógeno, pero puede ocasionar efectos farmacológicos secundarios en el hígado. Se ha utilizado a la eflornitina tópica, un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, con algunos buenos resultados, para disminuir la rapidez de proliferación del vello facial.

Las estrategias no farmacológicas incluyen decoloración, tratamientos depilatorios (p. ej., rasurar, aplicar sustancias para eliminar vello) o métodos que extraen todo el folículo piloso (p. ej., depilación con pinzas, electrólisis o ablación con láser).

INFECCIONES DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA MUJER

Diversos patógenos causan infecciones en el aparato reproductor femenino que van desde vaginitis hasta enfermedad inflamatoria pélvica; el cuadro 66-2 incluye recomendaciones actuales de la farmacoterapia de algunas infecciones del aparato genital de la mujer transmitidas por mecanismo sexual, tal como han recomendado los CDCP en Estados Unidos.

Los fármacos individuales utilizados para el tratamiento sistémico o tópico se describen con mayor detalle en la sección VII. Se ha dicho que las infecciones constituyen factores importantes causales del parto pretérmino, como se expone con mayor detalle en el apartado de "Prevención o detención del parto pretérmino".

INDUCCIÓN DE LA FECUNDIDAD

La esterilidad (es decir, la imposibilidad de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección) afecta de 10 a 15% de las parejas en países desarrollados y su incidencia va en aumento conforme más mujeres escogen diferir la procreación a etapas ulteriores de la vida. El impedimento principal para el embarazo en una pareja estéril puede atribuirse predominantemente a la mujer en 33%, aproximadamente, de los casos, al varón, en otro 33%, en promedio y a ambos, en el tercio restante. La posibilidad de lograr la inducción farmacológica satisfactoria de la fecundidad en tales parejas depende en gran medida del origen del problema.

Algunas anormalidades precisas del varón pueden culminar en disminución de la fecundidad (como hipogonadismo, microdeleciones del cromosoma Y, síndrome de Klinefelter) y son detectadas típicamente por análisis de una muestra de semen; con frecuencia, la esterilidad del varón es idiopática. Las medidas médicas para tratar algunos de los trastornos en cuestión se exponen en los capítulos 38 y 41.

La anovulación es el factor que origina cerca de la mitad de los casos de esterilidad de la mujer y constituye el foco principal de intervenciones farmacológicas para lograr la concepción. Sobre tales bases, un aspecto definitivo es saber si la mujer ovula. En el caso de que la mujer estéril ovule, una parte importante de la valoración diagnóstica inicial es el análisis del libre tránsito por las trompas de Falopio y la estructura del útero. Se ha recurrido a diversas estrategias para estimular la ovulación en mujeres que no ovulan. A menudo se emprende un método seriado y en el comienzo se utilizan tratamientos más sencillos y económicos, a los que siguen otros más complejos y costosos si no se obtuvieron buenos resultados con los primeros. En obesas con PCOS, está justificado incluir modificaciones del modo de vida orientadas a la pérdida de peso, con base en el vínculo de la obesidad con la anovulación, pérdida de embarazos y gestaciones complicadas (p. ej., diabetes gestacional o preeclampsia). No se disponen de pruebas definitivas sobre si la pérdida de peso mejora la fecundidad.

CLOMIFENO. El citrato de clomifeno es un potente antiestrógeno que se utiliza principalmente para tratar la anovulación en casos de que el eje hipotálamo-hipofisario esté intacto y sea adecuada la producción de estrógeno (p. ej., PCOS). El clomifeno, al inhibir los efectos de retroalimentación negativa del estrógeno a nivel hipotalámico e hipofisario, aumenta las cantidades de la hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) por lo regular en cerca de 50% y con ello intensifica la maduración de folículos (capítulo 40). Uno de los regímenes típicos incluye 50 mg/día administrados por vía oral durante cinco días consecutivos, entre los días dos y cinco del ciclo menstrual. Si con el régimen anterior no se induce la ovulación, se aumenta la dosis de clomifeno en primer lugar hasta el máximo aprobado por FDA en Estados Unidos, de 100 mg/día y posiblemente 150 a 200 mg/día. El clomifeno es eficaz como inductor de la ovulación posiblemente en 75% de las mujeres, pero el embarazo logrado se obtiene sólo en 40 a 50% de quienes ovulan.

Los efectos farmacológicos secundarios del clomifeno incluyen el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, *ovarian hyperstimulation syndrome*) y mayor incidencia de gestaciones multifetales (gemelos en 5 a 10% de los casos y en 0.3%, aproximadamente, de los embarazos con más de dos productos); quistes ováricos, bochornos, cefaleas y visión borrosa. Unos cuantos estudios han sugerido que el uso prolongado (p. ej., ≥ 12 ciclos) puede incre-

Cuadro 66-2

Infecciones ginecológicas transmitidas por vía sexual y tratamientos recomendados.

Úlceras en genitales	
Chancroide	Azitromicina, 1 g VO en una sola dosis o Ceftriaxona, 250 mg por vía IM en una sola dosis o Ciprofloxacino, 500 mg VO 2 × /día × 3 días o Eritromicina base, 500 mg VO 3 × /día × 7 días
Herpes genital	
Primera infección	Aciclovir, 400 mg VO 3 × /día × 7 a 10 días o Aciclovir, 200 mg VO 5 × /día durante 7 a 10 días o Famciclovir, 250 mg VO 3 × /día durante 7 a 10 días o Valaciclovir, 1 g VO 2 × día × 7 a 10 días
Supresión	Aciclovir, 400 mg VO 2 × /día o Famciclovir, 250 mg VO 2 × /día o Valaciclovir, 500 mg VO una vez al día
Recidivante	Los mismos fármacos con dosis menores y duración mayor
Granuloma inguinal	Doxiciclina, 100 mg VO 2 × /día × > 21 días
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina, 100 mg VO 2 × /día × 21 días
Sífilis	
Primaria/secundaria	Penicilina benzatínica, 2.4 millones de unidades IM, dosis única
Terciaria	Penicilina benzatínica, 2.4 millones de unidades IM, 1/semana × 3
Secreción vaginal	
Por *Trichomonas*	Metronidazol, 2 g VO en dosis única o Tinidazol, 2 g VO en una sola dosis
Vaginosis bacteriana	Metronidazol, 500 mg VO 2 × /día × 7 días o Metronidazol en gel, 5 g por vía intravaginal diariamente × 5 días o Clindamicina en crema, 5 g intravaginal a la hora de acostarse × 7 días
Por *Candida*	Tópico: Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, tioconazol, terconazol Vía oral: Fluconazol, 150 mg VO en dosis única
Uretritis/cervicitis	
No gonocócica	Azitromicina, 1 g VO, en dosis única o Doxiciclina, 100 mg VO 2 × /día × 7 días
Por Clamidias	Azitromicina, 1 g VO en dosis única o Doxiciclina, 100 mg VO × 7 días
Gonocócicas	Ceftriaxona, 125 mg IM en dosis única o Cefixima, 400 mg VO en dosis única
Enfermedad inflamatoria pélvica	
Régimen parenteral	Cefotetán, 2 g por vía IV cada 12 h o Cefoxitina, 2 g por vía IV cada 6 h + Doxiciclina, 100 mg VO o por vía IV cada 12 h × 14 días
Régimen por vía oral	Ceftriaxona, 250 mg por vía IM en dosis única + Doxiciclina, 100 mg VO 2 × /día × 14 días o Cefoxitina, 2 g por vía IV en dosis única + Probenecida + Doxiciclina, 100 mg VO 2 × /día × 14 días

Abreviaturas: IM, intramuscular; IV, intravenosa; VO, vía oral.

mentar el riesgo de cáncer de ovario y endometrio; por todo lo expuesto, el número máximo recomendado de ciclos con el fármaco es de seis. Es importante no administrar el clomifeno a las embarazadas (categoría X de la FDA).

El ***tamoxifeno*** puede tener la misma eficacia que el clomifeno para inducir la ovulación, pero en Estados Unidos la FDA no ha aprobado su uso para tal indicación.

GONADOTROPINAS. Las presentaciones de las gonadotropinas para utilizar en humanos se exponen en el capítulo 38. Dichas hormonas están indicadas para inducir la ovulación en mujeres anovulatorias con *hipogonadismo hipogo-*

nadotrópico a consecuencia de disfunción hipotalámica o hipofisaria, y también se utilizan para inducir la ovulación en mujeres con PCOS que no reaccionan al clomifeno. La figura 66-1 incluye un régimen típico para inducir la ovulación. La ovulación inducida por gonadotropina hace que se produzcan embarazos múltiples incluso en 10 a 20% de los casos, por el desarrollo inducido farmacológicamente de más de un folículo preovulatorio y la liberación de más de un óvulo.

La inducción con gonadotropina también se usa para estimular el ovario, junto con la fecundación *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*; figura 66-1). En la situación mencionada, se administran grandes dosis de FSH (típicamente 225 a 300 UI/día) para inducir la maduración de múltiples ovocitos (en circunstancias óptimas desde 5 hasta 20) que puedan ser recuperados para IVF y transferencia intrauterina. Para impedir el incremento de concentración de LH y la luteinización prematura de folículos ováricos, por lo regular se administran las gonadotropinas junto con un agonista de GnRH.

Los antagonistas de GnRH también se usan para inhibir la secreción de LH endógena. No incrementan de manera transitoria la secreción de gonadotropina, razón por la cual su uso puede empezar más adelante en el ciclo en un "protocolo corto". Los regímenes actuales incluyen la inyección diaria de una dosis de 0.25 mg (ganirelix o cetrorelix), que se comienza en el quinto o sexto día de estimulación con gonadotropina, o una sola dosis de 3 mg de cetrorelix administrada en el día ocho o nueve de la fase final folicular. Con el empleo de protocolos prolongados o cortos, se aplica hCG (en dosis típicas de 5 000 a 10 000 UI del producto obtenido de la orina, o 250 µg de hCG obtenida por bioingeniería) para inducir el desarrollo final del ovocito y se recuperan los óvulos maduros de los folículos preovulatorios 32 a 36 h después. Los óvulos recuperados se fecundan *in vitro* con espermatozoides (IVF) o por inyección intracitoplásmica del eyaculado; son transferidos al útero uno o dos embriones tres a cinco días después de la fecundación.

Las inyecciones repetidas de hCG, a pesar de que conservan la viabilidad del cuerpo amarillo, pueden incrementar el riesgo de OHSS. Sobre tal base, los regímenes corrientes de IVF por lo común permiten la restitución exógena de progesterona para apoyar el desarrollo fetal hasta que la placenta posea la capacidad biosintética de ocuparse de tal función; los regímenes incluyen progesterona en aceite (50 a 100 mg/día por vía intramuscular) o progesterona micronizada (180 a 300 mg dos veces al día por vía vaginal). En Estados Unidos se ha aprobado el uso de preparados vaginales que contengan 100 mg o 90 mg de progesterona micronizada para administrar dos o tres veces al día como parte de tecnologías con IVF y de otro tipo.

Además de las complicaciones que conlleva la gestación multifetal, el principal efecto farmacológico secundario del tratamiento con gonadotropina es el OHSS. Sus signos y síntomas comprenden dolor abdominal, distensión de dicha zona o ambas manifestaciones, náusea y vómito, diarrea, disnea, oliguria y agrandamiento extraordinario de los ovarios en la ecografía. El OHSS puede ocasionar hipovolemia, anormalidades de electrólitos, síndrome de dificultad respiratoria aguda, trastornos tromboembólicos y disfunción hepática. En el caso de la inducción ovulatoria habrá que sospechar OHSS en etapa incipiente si los datos de estudios de rutina de laboratorio indican la presencia de más de cuatro a seis folículos > 17 mm o un nivel de estradiol sérico > 1 500 pg/ml; en dicha situación será mejor interrumpir el uso de hCG y utilizar un anticonceptivo de barrera. En un intento por evitar la hiperestimulación franca, es posible interrumpir el uso de FSH durante uno o dos días ("minimización"), si el nivel plasmático de estradiol está cerca del punto máximo de estos límites. En uno y otro casos, se puede disminuir la incidencia del síndrome mencionado al inducir la ovulación con LH obtenido por bioingeniería, cuya semivida es mucho más breve que hCG, o con un agonista de GnRH que disminuye la incidencia del síndrome. Subsisten los debates en cuanto a los posibles efectos nocivos de las gonadotropinas. No hay pruebas de que ellas por sí mismas o los componentes del proceso de IVF incrementan la cifra de anormalidades congénitas en pequeños nacidos de ovocitos estimulados.

SENSIBILIZANTES A LA INSULINA. PCOS afectan de 4 a 7% de mujeres en etapa reproductiva de su vida y es la causa más frecuente de esterilidad anovulatoria. Ante el hecho de que las mujeres con PCOS también presentan hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, se ha evaluado a los sensibilizantes a dicha hormona como la metformina, por sus efectos en la ovulación y la fecundidad (capítulo 43). Los datos de algunas investigaciones pequeñas han sugerido que dicho antidiabético incrementó la ovulación de mujeres con PCOS en comparación con el placebo; ese fármaco fue menos eficaz que el clomifeno para inducir la ovulación, para estimular la concepción o mejorar los índices de nacimiento de productos vivos.

Los resultados preliminares han sugerido que el uso de rosiglitazona, pioglitazona u otros miembros de la familia de la tiazolidindiona pueden incrementar la frecuencia de ovulación en mujeres con PCOS; sin embargo, hay bastante resistencia a utilizar tales productos en la situación comentada, porque inducen un mayor riesgo de insuficiencia congestiva cardiaca e isquemia del miocardio.

INHIBIDORES DE AROMATASA. Los preparados de esta categoría están en fase de valoración como posibles fármacos para tratar la esterilidad. Los fármacos mencionados, al inhibir la biosíntesis de estrógeno disminuyen la retroalimentación negativa de estrógeno y con ello incrementan los niveles de FSH y estimulan el desarrollo folicular. El anastrozol, inhibidor de aromatasa, se ha utilizado con indicaciones fuera de las oficiales para la inducción de la ovulación. Algunos datos sugieren que este fármaco es menos eficaz que el clomifeno para inducir la maduración folicular, pero muestra mayor capacidad de producir el embarazo.

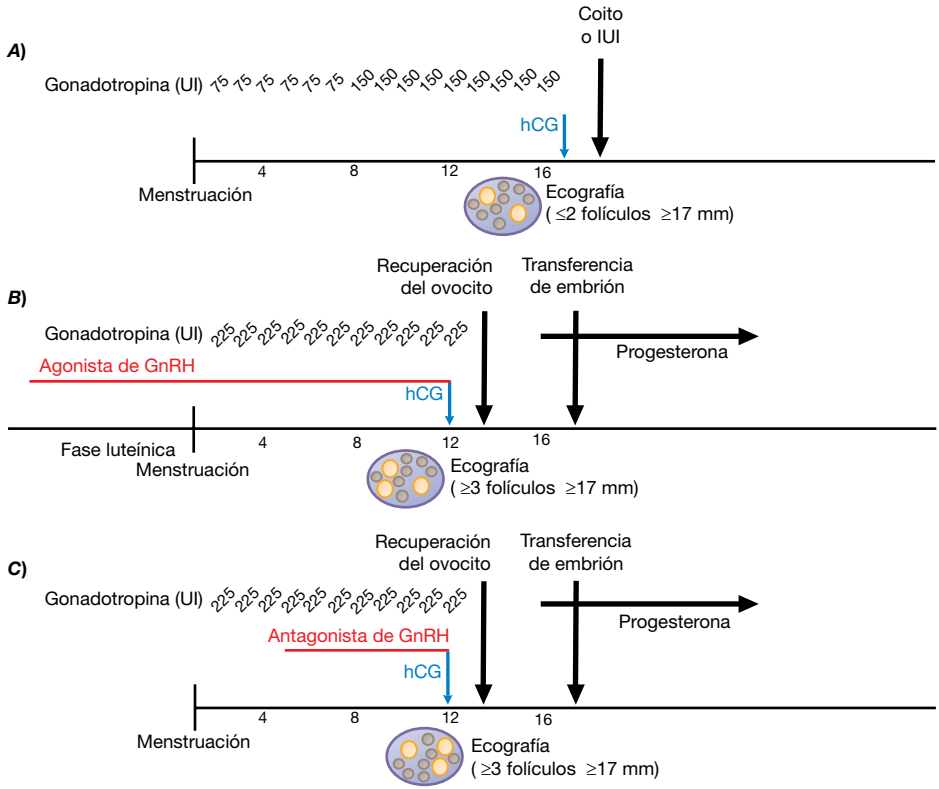


Figura 66-1 *Regímenes idealizados que utilizan gonadotropinas exógenas para inducir la fecundidad.* ***A)*** *Régimen monofásico para inducción de la ovulación*. Después de la menstruación se comienza la aplicación de inyecciones diarias de gonadotropina (75 UI). La maduración del folículo se valora por mediciones seriadas de estradiol plasmático y el tamaño del folículo, como se expone en el texto. Si surge una respuesta inadecuada la dosis de gonadotropinas se aumenta a 112 o 150 UI/día. Si se logra que uno o dos folículos alcancen ≥ 17 mm de diámetro, la maduración final del folículo y la ovulación se inducen por inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG). Se alcanza así la fecundación a las 36 h después de inyección hCG por coito o inseminación intrauterina (IUI). Si se identifican más de dos folículos maduros se termina el ciclo y se utiliza una técnica anticonceptiva de barrera para evitar embarazos triples o diversos grados de gestación multifetal. ***B)*** *Protocolo prolongado para hiperestimulación ovárica con agonista de gonadoliberina (GnRH) para inhibir la ovulación prematura seguida de fecundación* in vitro *(IVF)*. Después de que el agonista de GnRH inhibió la secreción endógena de gonadotropina, se comienza la administración de gonadotropinas exógenas. La maduración del folículo se valora por mediciones seriadas de estradiol plasmático y se mide el diámetro folicular por ecografía. Cuando se advierte que tres folículos o más tienen ≥ 17 mm de diámetro se induce la ovulación por inyección de hCG. En un lapso de 32 a 36 h después de la inyección de hCG se recuperan los óvulos y se utilizan para IVF. Se administra progesterona exógena para inducir el endometrio receptor, seguida de transferencia de embriones en los tres a cinco días después de la fecundación. ***C)*** *Protocolo para la hiperestimulación ovárica en un protocolo de IVF con uso de antagonista de GnRH*. El ciclo se acorta porque el antagonista de GnRH no induce una intensificación transitoria de la secreción de gonadotropina que podría alterar la fecha exacta del ciclo, pero muchos otros elementos del ciclo son análogos a los del esquema B. IU, intrauterino.

FARMACOTERAPIA EN OBSTETRICIA

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOTERAPIA EN EMBARAZADAS

La valoración de los posibles efectos farmacológicos secundarios de diversos fármacos, tal como se describió en el capítulo 1, a menudo no aporta información suficiente sobre la inocuidad de ellos en embarazadas o niños. Las personas en los extremos de la vida, es decir, niños de corta edad y adultos de edad avanzada, son particularmente vulnerables a los efectos farmacológicos secundarios de los medicamentos (capítulo 4). En la embarazada, la placenta constituye una barrera para la transferencia de algunos medicamentos de la madre al feto; no obstante, muchos compuestos cruzan libremente la barrera placentaria y llegan a la circulación fetal.

Los efectos teratógenos de la talidomida en la formación de las extremidades, el alcohol en el desarrollo del SNC y las funciones cognitivas y el dietilestilbestrol (DES, *diethylstilbestrol*) en el desarrollo de genitales de varones y mujeres son recordatorios sombríos de los peligros de la exposición del feto a estos fármacos.

PRECAUCIONES Y RECOMENDACIONES. Con base en la escasez relativa de datos de los efectos teratógenos de medicamentos en los humanos y la escasa fiabilidad de los modelos animales, una norma fundamental para tratar a las embarazadas es llevar al mínimo, en la medida de lo posible, la exposición de ella y del feto a los fármacos. De igual importancia, es necesario evitar las sustancias que crean adicción (como los cigarrillos, bebidas alcohólicas y drogas ilegales) y en la medida de lo posible, eliminarlas antes de la concepción. Como aspecto adicional, todas las embarazadas deben recibir un producto multivitamínico que contenga 400 μg de ácido fólico diariamente para aminorar la incidencia de defectos del tubo neural.

El periodo de mayor importancia en la organogénesis es el primer trimestre, en que se forman casi todos los tejidos vulnerables del embrión. Los quimioterápicos antineoplásicos no se pueden administrar con inocuidad razonable durante dicho trimestre, pero sí es posible en el tercer trimestre administrar muchos de los citotóxicos sin efectos teratógenos y con conservación del producto del embarazo (capítulos 61 a 63). Los fármacos que se utilizan para inducir la fecundidad constituyen un caso especial, porque por la naturaleza de su empleo, estarán presentes en la mujer en la fecha de la concepción.

LISTA DE FÁRMACOS PARA USO EN EL EMBARAZO. En Estados Unidos, la FDA asigna niveles diferentes de riesgo a fármacos para utilizar en embarazadas, como se señala en el cuadro 66-3.

Algunos medicamentos son tan tóxicos para el feto en desarrollo que nunca deben administrarse a una embarazada (categoría X); en algunos casos (como talidomida o retinoides) la posibilidad de daño al producto es tan grande que antes de comenzar a usarlo habrá que recurrir a múltiples formas de anticoncepción eficaz. En el caso de otros fármacos, el riesgo de efectos farmacológicos secundarios en el feto puede variar desde la categoría A (medicamentos en que no se ha comprobado que causen efectos farmacológicos secundarios en el feto a pesar de investigaciones adecuadas), hasta la categoría D (productos con riesgos que a veces están justificados con base en la gravedad del cuadro primario; consúltese los apartados de "Hipertensión/preeclampsia inducidas por embarazo" y "Administración de tocolíticos en el parto pretérmino establecido"). Por desgracia, las listas de la FDA pueden ser demasiado simples o no actualizadas en lo que toca a un fármaco en particular; por ejemplo, los anticonceptivos orales se incluyen en la categoría X, aunque una cantidad importante de datos indican que la frecuencia de defectos congénitos no aumenta en mujeres que los consumen, en el momento de la concepción.

Las mujeres que amamantan constituyen una situación especial en lo que toca a posibles efectos farmacológicos secundarios. Algunos medicamentos pueden interferir en la producción, la secreción de leche o ambos componentes (como los anticonceptivos orales que contienen estrógeno) y es mejor no usarlos, en la medida de lo posible, en la mujer que desea amamantar a su hijo. Otros fármacos pueden ser secretados en la leche materna, y se puede exponer al pequeño a niveles con potencial tóxico durante el periodo perinatal vulnerable.

Cuadro 66-3

Clasificaciones de la FDA para el uso de fármacos en el embarazo.

Categoría A: Estudios con testigos no señalan riesgo alguno. Los estudios comparativos adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en ninguno de los trimestres de la gestación.

Categoría B: No hay pruebas de riesgo en humanos. Los estudios adecuados perfectamente comparativos en embarazadas no señalaron mayor riesgo de anormalidades fetales, a pesar de signos adversos en animales o en ausencia de estudios adecuados en humanos, los estudios de animales no señalaron riesgo para el feto. La posibilidad de daño fetal es remota, pero existe.

Categoría C: No se puede descartar el riesgo. No se cuenta con estudios adecuados y perfectamente comparativos y los estudios en animales han señalado riesgo para el feto o tampoco se cuenta con ellos. Existe la posibilidad de daño del feto si se administra el medicamento durante el embarazo, pero los posibles beneficios pueden rebasar el posible riesgo.

Categoría D: Pruebas positivas de riesgo. Los estudios en humanos o datos de investigación posvigilancia han demostrado riesgo para el feto. Sin embargo, los posibles beneficios con el uso del medicamento pueden superar el riesgo potencial. Por ejemplo, el fármaco puede ser aceptable si se necesita en una situación de importancia vital o enfermedad grave en la cual no se usan fármacos más seguros o son ineficaces.

Categoría X: Fármacos contraindicados en el embarazo. Estudios en animales o humanos o señalamientos de investigación o con vigilancia han aportado pruebas positivas de anormalidades fetales o riesgos que claramente rebasan cualquier posible beneficio para la paciente.

HIPERTENSIÓN/PREECLAMPSIA INDUCIDAS POR EMBARAZO

La hipertensión afecta incluso a 10% de las embarazadas en Estados Unidos.

Se piensa que la hipertensión antes del embarazo o que se manifiesta antes de las 20 semanas de la gestación muestra traslape considerable, es decir, posee varios puntos comunes en su patogenia, con la hipertensión esencial. Las mujeres en esa fase al parecer están expuestas a un mayor riesgo de diabetes gestacional y necesitan vigilancia estrecha. A diferencia de ello, la hipertensión inducida por el embarazo, o la preeclampsia, suelen ocurrir antes de las 20 semanas de la gestación en la forma de hipertensión de inicio reciente con proteinuria (> 300 mg de proteína en orina/24 h); se piensa que la preeclampsia incluye factores derivados de la placenta que afecta la integridad vascular y la función endotelial en la madre gestante, con lo cual surge edema periférico, disfunción renal y hepática y en casos graves, convulsiones. La hipertensión crónica es un factor establecido de riesgo de preeclampsia. Los especialistas en conjunto recomendaron comenzar la farmacoterapia en mujeres con presión diastólica > 105 mmHg o presión sistólica > 160 mmHg. En caso de desarrollarse como fenómeno inmediato preeclampsia grave con notable hipertensión y signos de daño de órgano terminal, la medida más indicada es terminar el embarazo por el nacimiento del producto, a condición de que él esté lo suficientemente maduro para vivir fuera del útero. Si el producto es considerado como un feto pretérmino absoluto, cabe recurrir a la hospitalización y farmacoterapia de su madre en un intento para permitir que madure todavía más en el útero.

Algunos medicamentos utilizados a menudo contra la hipertensión en mujeres no embarazadas (como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina) no deben ser utilizados en embarazadas, por pruebas inequívocas de sus efectos farmacológicos secundarios en el feto. Muchos expertos harán que la paciente reciba la α-metildopa, agonista adrenérgica α de acción central (dosis de 250 mg dos veces al día) (categoría B de la FDA) que rara vez se utiliza contra la hipertensión en personas no embarazadas. Cabe recurrir a otros medicamentos con antecedentes razonables de inocuidad (categoría C) que incluye la combinación de labetalol, antagonista adrenérgico beta-no selectivo y α_1-selectivo (100 mg dos veces al día) y el antagonista de conductos de Ca^{2+}, nifedipino (30 mg una vez al día).

Si la preeclampsia grave o la inminencia del parto obligan a hospitalización, hay que controlar inmediatamente la presión arterial (con 5 o 10 mg de hidralazina por vía endovenosa o intramuscular y repetir la dosis a intervalos de 20 min de acuerdo con la respuesta de la presión arterial) o labetalol (20 mg por vía intravenosa con incrementos de dosis a 40 mg a los 10 min si es inadecuado el control de la presión arterial). Las mujeres con preeclampsia grave o que tienen manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (como cefalea, perturbaciones visuales o alteraciones del estado psíquico), además de recibir fármacos para control de la presión, serán tratadas como pacientes hospitalizadas y se les administrará sulfato de magnesio, con base en su eficacia probada para evitar convulsiones y porque no genera efectos farmacológicos secundarios en la gestante o su producto. El tratamiento en cuestión también debe ser considerado en las mujeres puérperas con manifestaciones de SNC: cerca de 20% de los episodios de eclampsia se manifiestan en personas después de 48 h de haber dado a luz.

PREVENCIÓN O DETENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

En 10%, aproximadamente, de los embarazos en las estadounidenses, ha aumentado la frecuencia del nacimiento pretérmino, que se define como la expulsión antes de las 37 semanas de gestación y se acompaña de complicaciones graves como el síndrome de membrana hialina del neonato, hipertensión pulmonar y hemorragia intracraneal. Entre los factores de riesgo se incluyen gestación multifetal, rotura prematura de membranas, infección intrauterina e insuficiencia placentaria. Cuanto más prematuro sea el producto, mayor será el riesgo de complicaciones, lo cual obliga a emprender medidas para impedir o interrumpir el parto pretérmino.

El objetivo terapéutico en el parto pretérmino es retrasar el nacimiento de tal modo que la madre puede ser transportada a una institución regional especializada en la atención de prematuros y que cuente con fármacos de apoyo para administrar, como glucocorticoides para estimular la maduración del pulmón fetal (capítulo 42) y antibióticos (como eritromicina o ampicilina) para aminorar la frecuencia de infección neonatal por *Streptococcus* betahemolítico del grupo B. Ante la preocupación por los efectos nocivos de la antibioticoterapia es importante no administrar indiscriminadamente tales fármacos a todas las mujeres que en opinión del médico estén en fase de parto pretérmino, sino más reservarlos para aquellas que presentaron rotura prematura de las membranas y signos de infección.

EVITACIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO: ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA. Los niveles de progesterona disminuyen considerablemente en las primeras fases del parto, en tanto que la administración de dicha hormona inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias y difiere el reblandecimiento del cuello uterino. Desde hace mucho se ha planteado que la progesterona y sus derivados disminuyen el comienzo del parto pretérmino, pero los resultados de investigaciones clínicas han sido controvertidos y no se ha definido la utilidad de la profilaxis con dicha hormona durante el embarazo.

ADMINISTRACIÓN DE TOCOLÍTICOS EN EL PARTO PRETÉRMINO ESTABLECIDO. La inhibición de las contracciones uterinas en el parto pretérmino, denominadas *tocolisis*, ha sido un elemento central de la terapéutica. Los fármacos tocolíticos retrasan el nacimiento del producto en cerca de 80% de las mujeres, pero no evitan el nacimiento de prematuros ni mejoran los resultados fetales adversos como el síndrome de membrana hialina. Los fármacos tocolíticos específicos incluyen a los agonistas del receptor adrenérgico β, $MgSO_4$, antagonistas del conducto de Ca^{2+}, inhibidores de COX, antagonistas del receptor de oxitocina y donantes de NO (figura 66-2).

Con base en la participación de las prostaglandinas en la contracción uterina, se han utilizado los inhibidores de COX (como la *indometacina*) para inhibir el parto pretérmino. También inhiben la función plaquetaria e inducen el cierre del conducto arterioso del feto, razón por la cual tales inhibidores no deben utilizarse en embarazos de término (o en embarazos que tienen más de 32 semanas de gestación). El atosiban, un análogo nonapéptido de oxitocina, inhibe de manera competitiva la interacción de la oxitocina con su receptor membranáceo de las células uterinas y con ello disminuye la frecuencia de contracciones de la matriz. El atosiban se utiliza ampliamente en Europa, pero en Estados Unidos no ha recibido la aprobación de la FDA. A pesar de innumerables estudios clínicos, no se ha corroborado la superioridad de cualquier tratamiento y no se ha demostrado definitivamente que algunos de los fármacos mejoren el pronóstico fetal. Los inhibidores del conducto de Ca^{2+} y el atosiban (no disponible en Estados Unidos) al parecer generan el mejor equilibrio en cuanto al parto diferido satisfactoriamente, con menores riesgos para la gestante y su producto.

COMIENZO DEL PARTO

La inducción del parto está indicada cuando el riesgo percibido de continuar el embarazo para la mujer o el feto rebasa los riesgos del parto o la inducción farmacológica. Las circunstancias en cuestión comprenden la rotura prematura de las membranas, la isoinmunización, la restricción del crecimiento fetal, la insuficiencia uteroplacentaria (como en el caso de diabetes, preeclampsia o eclampsia) y el embarazo que tiene más de 42 semanas.

PROSTAGLANDINAS Y REBLANDECIMIENTO DEL CUELLO UTERINO. Las prostaglandinas intervienen decisivamente en el parto (capítulo 33). En consecuencia, se utilizan PGE_1, PGE_2 y PGF_{2a} para facilitar el parto al inducir el reblandecimiento y la dilatación del cuello uterino. Se administran por vía oral o en forma local (por vía vaginal o intracervical). La capacidad de algunas prostaglandinas para estimular las contracciones uterinas hace que se constituyan como fármacos útiles en el tratamiento de la hemorragia posparto.

Entre los preparados disponibles está la dinoprostona (PGE_2), que facilita el reblandecimiento cervical. Dicha prostaglandina se expende como gel para aplicación intracervical con una jeringa en una dosis de 0.5 mg o como un óvulo vaginal en una dosis de 10 mg; esta última presentación tiene como objetivo liberar PGE_2 activo a razón de 0.3 mg/h incluso durante 12 h. La dinoprostona no debe utilizarse en mujeres con el antecedente de asma, glaucoma o infarto del miocardio. Su principal reacción adversa es la hiperestimulación uterina.

El misoprostol, derivado sintético de PGE_1, se utiliza por vía oral o vaginal (fuera de sus indicaciones oficiales) para inducir el reblandecimiento cervical; las dosis típicas son de 100 µg (vía oral) o 25 µg (vía vaginal); una ventaja del misoprostol en tal situación es su costo considerablemente menor. Entre las reacciones adversas que origina está la hiperestimulación uterina y en raras ocasiones la rotura del útero. Es importante interrumpir el uso de esta prostaglandina durante tres horas, como mínimo, antes de emprender la administración de oxitocina.

OXITOCINA. La estructura y las propiedades fisiológicas de la oxitocina se expusieron en el capítulo 38. Los usos de ella en el parto incluyen su inducción, la intensificación del parto que no evoluciona, y la profilaxis, el tratamiento de la hemorragia posparto (o ambas funciones). La oxitocina, a pesar de que se le utiliza ampliamente, en fecha reciente se agregó en Estados Unidos a la lista de medicamentos que "poseen un riesgo mucho mayor de ser nocivos".

Inducción del parto. La oxitocina es el fármaco más indicado para inducir el parto. Se le administra por goteo intravenoso, en una solución diluida, de preferencia con una bomba de venoclisis. Los protocolos actuales señalan el comienzo con una dosis de 6 mUI de oxitocina/min que se aumenta según sea necesario hasta 40 mUI/min. Es importante evitar la hiperestimulación uterina. La semivida de la oxitocina intravenosa es relativamente breve (12 a 15 min), razón por la cual los efectos hiperestimulantes de esta hormona se disiparán con bastante rapidez una vez que se interrumpe el goteo endovenoso. La oxitocina en dosis mayores activa al receptor V_2 de vasopresina y posee efectos antidiuréticos. Las acciones vasodilatadoras de la oxitocina también, según se sabe, pueden inducir hipotensión y taquicardia refleja. La anestesia profunda puede intensificar el efecto hipotensor de la oxitocina al impedir la taquicardia refleja.

Intensificación del parto disfuncional. La oxitocina también se usa cuando no evoluciona el parto espontáneo con un ritmo aceptable. Para intensificar las contracciones hipotónicas basta que el ritmo del goteo por venoclisis sea de 10 mUI/min. Al igual que ocurre con la inducción del parto, entre las complicaciones posibles de la hiperestimu-

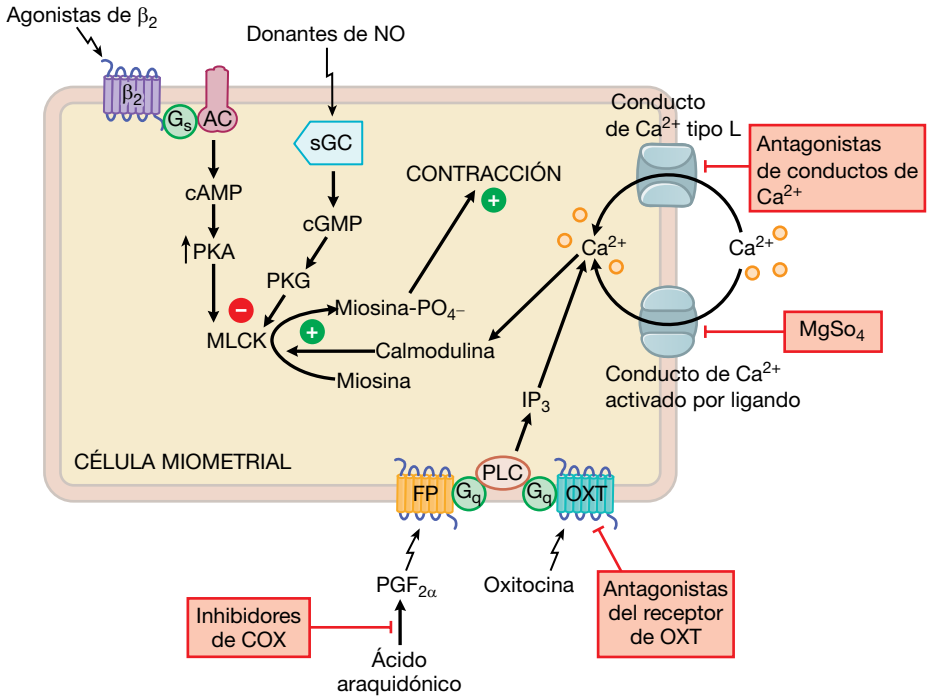


Figura 66-2 *Sitios de acción de los fármacos tocolíticos en el miometrio.* La mayor cantidad de Ca^{2+} celular induce la contracción por medio de la activación de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK) que depende de Ca^{2+}/calmodulina. La relajación se induce por incremento de la cantidad de nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) y su activación por las proteínas cinasas que originan fosforilación/inactivación de MLCK. Entre las manipulaciones farmacológicas para aminorar la contracción miometrial están:

- Inhibición de la entrada de Ca^{2+} (inhibidores de conductos de Ca^{2+}, sulfato de magnesio).
- Disminución de la movilización de Ca^{2+} intracelular al antagonizar la activación mediada por GPCR, de la vía de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} (con antagonistas de los receptores de FP y OXT) o al disminuir la producción del agonista de FP, $PGF_{2\alpha}$ (por medio de inhibidores de COX).
- Intensificar la relajación al incrementar el nivel celular de cAMP (con agonistas adrenérgicos β_2 que activan G_s-AC) y cGMP (con donantes de NO que estimulan la guanilato ciclasa soluble).

Abreviaturas: AC, adenilato ciclasa; COX, cicloxigenasa; FP, receptor de $PGF_{2\alpha}$; OXT, receptor de oxitocina; PLC, fosfolipasa C; sGC, guanilato ciclasa soluble.

lación uterina están el traumatismo de la gestante o el feto por la expulsión forzada a través del cuello dilatado insuficientemente, rotura uterina y disminución de la oxigenación fetal por decremento del riego del útero.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

La *oxitocina* (10 UI por vía intramuscular) se aplica inmediatamente después del nacimiento del producto para conservar las contracciones y el tono uterinos. Como otra posibilidad se diluyen 20 UI de dicha hormona en 1 L de solución intravenosa y se introducen con un ritmo de 10 ml/min hasta que el útero se contrae. En este momento se disminuye la velocidad de goteo de modo que sea de 1 a 2 ml/min, hasta que puede transferirse fácilmente a la parturienta a la unidad posparto. Los *alcaloides* del cornezuelo incrementan extraordinariamente la actividad motora del útero para evitar o tratar la hemorragia posparto en mujeres normotensas. Dentro de esta categoría, los productos preferidos son la ergonovina o la metilergonovina. Se aplican por vías intramuscular o intravenosa, su acción comienza con bastante rapidez (2 a 3 min por vía intramuscular; < 1 min por vía intravenosa) y sus efectos persisten 45 min a 3 h según la vía de administración. Entre las reacciones adversas están náusea y vómito, incremento de la presión arterial y disminución del umbral del dolor que obliga a utilizar analgésicos. El *misoprostol* análogo de PGE_1 (600 µg administrados por vía oral o sublingual) puede utilizarse como producto fuera de indicaciones oficiales para estimular las contracciones uterinas y evitar o combatir la hemorragia posparto.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

capítulo 67 Toxicología ambiental: carcinógenos y metales pesados

Existen miles de libros acreditados en el área de la toxicología ambiental. Este capítulo no intenta hacer una cobertura exhaustiva, sino establecer algunos principios básicos, revisar de forma breve los carcinógenos y la quimioprevención, y a continuación enfocarse en la farmacoterapia de la intoxicación con metales pesados.

VALORACIÓN Y MANEJO DEL RIESGO AMBIENTAL

Cuando se valoran los riesgos de exposiciones ambientales a xenobióticos, deben considerarse las exposiciones de la población a tóxicos en dosis bajas durante tiempos prolongados. En consecuencia, debe concederse mucha atención al extremo final de la curva dosis-respuesta de experimentos basados en exposiciones crónicas. A diferencia de los fármacos, que se administran para tratar una enfermedad específica y tienen beneficios que compensan los riesgos, los tóxicos ambientales sólo son perjudiciales. Además, las exposiciones a tóxicos ambientales son casi siempre involuntarias, la gravedad de sus efectos es incierta y las personas están mucho menos dispuestas a aceptar sus riesgos concomitantes.

La *epidemiología* y la *toxicología* son dos disciplinas que pueden predecir los efectos tóxicos de las exposiciones ambientales. Los epidemiólogos revisan los efectos sobre la salud en seres humanos y aplican estadísticas para relacionar esos efectos con la exposición a un estrés ambiental como los tóxicos. Los toxicólogos realizan estudios de laboratorio con la finalidad de entender los mecanismos tóxicos potenciales de un producto químico y la probabilidad de que éste sea tóxico para los seres humanos. La información de ambas disciplinas se integra en una *valoración del riesgo ambiental*. La valoración del riesgo se utiliza para desarrollar leyes y regulaciones que limiten las exposiciones a tóxicos ambientales hasta un grado seguro.

ENFOQUES EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO

Valorar las exposiciones humanas en relación con periodos largos e inferir conclusiones sobre los efectos de un tóxico simple sobre la salud representa grandes retos. Los epidemiólogos confían en biomarcadores para valorar el riesgo. Existen tres tipos de biomarcadores:

- Los *biomarcadores de exposición* son medidas de los tóxicos o sus metabolitos en sangre, orina o cabello. Las concentraciones en sangre y orina miden las exposiciones recientes, mientras que las concentraciones en cabello cuantifican la exposición en periodos de meses. Un ejemplo de un biomarcador de exposición inusual es la medición fluorescente de rayos X de las concentraciones de plomo en huesos, que determina la exposición al plomo durante la vida de una persona.
- Los *biomarcadores de toxicidad* se emplean para mensurar efectos tóxicos en un plano subclínico e incluyen la medición de enzimas hepáticas en suero, cambios en la cantidad o el contenido de la orina y el desempeño de la función neurológica o cognitiva en pruebas especializadas.
- Los *biomarcadores de susceptibilidad* se usan para seleccionar a los individuos que son propensos a desarrollar toxicidad en respuesta a un producto químico particular. Los ejemplos incluyen los polimorfismos de nucleótidos simples en genes que metabolizan las enzimas que intervienen en la destoxificación o la activación de un tóxico. Algunos biomarcadores proveen información simultánea sobre exposición, toxicidad y susceptibilidad. Por ejemplo, la medición de aductos de N7-guanina en la orina, provenientes de la aflatoxina B_1, suministra evidencia de la exposición y el efecto tóxico (en este caso, daño al DNA). Tales biomarcadores son valiosos porque son evidencia de un mecanismo de toxicidad propuesto.

Para valorar el riesgo se utilizan varios tipos de estudios epidemiológicos, cada uno con su propio conjunto de puntos sólidos y débiles. Los *estudios ecológicos* correlacionan las frecuencias de exposición con las afectaciones a la salud entre diferentes regiones geográficas. Dichos estudios pueden detectar alteraciones de baja incidencia, pero están sujetos a variables de confusión, incluida la migración de la población. Los *estudios transversales* se enfocan en la prevalencia de exposiciones y en consecuencias en puntos únicos en el tiempo. Tales estudios determinan una vinculación, pero no proveen una relación temporal y no son efectivos para establecer una causalidad. Los *estudios de casos y controles* empiezan con un grupo de individuos afectados por una enfermedad, que luego se compara con otro grupo de individuos no afectados que tienen variables de confusión conocidas. A menudo se emplean cuestionarios

para valorar exposiciones previas. Este método también es bueno para analizar afectaciones de baja incidencia porque se conoce el punto final. Sin embargo, los estudios de casos y controles se basan en valoraciones de exposiciones previas que a menudo no son confiables y pueden ser objeto de distorsiones. Los *estudios prospectivos de cohorte* cuantifican las exposiciones en un gran grupo de personas y siguen a ese grupo durante un tiempo largo para medir las afectaciones a la salud. Estos protocolos son buenos para establecer causalidades; empero, son en extremo costosos, sobre todo cuando se miden afectaciones de muy baja incidencia porque se requiere una gran población de estudio para que la observación de enfermedades tenga relevancia estadística. Una investigación clave en humanos usada en el desarrollo de fármacos es el estudio clínico aleatorizado (capítulo 1). Dichos protocolos no pueden utilizarse para cuantificar en forma directa los efectos de tóxicos ambientales (por razones éticas obvias), pero se pueden emplear para determinar la efectividad de una medida de intervención para reducir la exposición a tóxicos y la enfermedad.

ENFOQUES TOXICOLÓGICOS PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO

Los toxicólogos utilizan sistemas de modelo, incluidos los animales experimentales, para analizar la toxicidad de productos químicos y predecir su efecto en humanos. No siempre queda establecida la relevancia de estos sistemas de modelo para la salud humana. Los toxicólogos prueban también productos químicos en el extremo superior de la curva dosis-respuesta con el fin de observar suficientes incidencias de una afectación y lograr relevancia estadística. En consecuencia, muchas veces hay incertidumbre acerca de los efectos de dosis muy bajas de productos químicos. Para determinar la aplicabilidad de los estudios basados en modelos, los toxicólogos estudian los mecanismos relacionados con los efectos tóxicos de los productos químicos.

Para predecir los efectos tóxicos de los productos químicos ambientales, los toxicólogos realizan estudios subcrónicos (tres meses de tratamiento para roedores) y crónicos (dos años para roedores) en al menos dos diferentes modelos animales. Los experimentos subcrónicos proporcionan un modelo para exposiciones laborales, en tanto que los experimentos crónicos se utilizan para producir exposiciones de por vida a productos químicos en los alimentos o el ambiente. Las dosis se eligen con el objetivo de obtener una concentración que no tenga un efecto significativo, una concentración que produzca una toxicidad estadísticamente significativa en el extremo inferior de la curva dosis-respuesta y una o más concentraciones que tengan grado moderado a elevado de toxicidad. En la figura 67-1 se

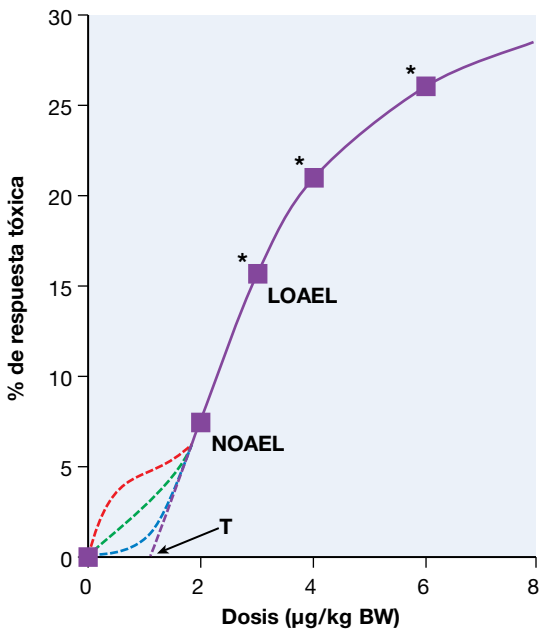


Figura 67-1 *LOAEL y NOAEL.* La curva teórica dosis-respuesta de un estudio animal demuestra que el *grado de efecto secundario no observado* (NOAEL) y el *grado mínimo de efecto secundario observado* (LOAEL). Por debajo del NOAEL existe una gran incertidumbre acerca de la curva de respuesta. Podría continuar de manera lineal para llegar a la dosis umbral (T) en la que no habría efectos dañinos del tóxico, o puede tener un número de posibles puntos de inflexión. Cada una de esas curvas podría reflejar efectos muy diferentes en poblaciones humanas.

*, estadísticamente significativo; BW, peso corporal.

muestra una curva teórica dosis-respuesta para un estudio animal. Un protocolo de este tipo provee dos números que determinan el riesgo de un producto químico. El *grado de efecto secundario no observado* (NOAEL, *no observed adverse effect level*) es la dosis más utilizada que no produce un aumento estadísticamente significativo de efectos negativos en la salud. El *grado mínimo de efecto secundario observado* (LOAEL, *lowest observed adverse effect level*) es la dosis más baja que produce un aumento estadísticamente significativo de toxicidad. El NOAEL se divide entre 10 por cada fuente de incertidumbre para determinar una dosis de referencia (RfD), que se emplea por lo general como punto de referencia para determinar regulaciones sobre exposiciones humanas a los productos químicos. Los modificadores usados para determinar la RfD se basan en las incertidumbres entre la exposición experimental y la humana. Los modificadores más comunes se emplean para la variabilidad entre especies (humana a animal) y la variabilidad interindividual (humano a humano), en cuyo caso RfD = NOAEL/100. Cuando no se dispone de un NOAEL, se puede usar un LOAEL, en cuyo caso se aplica otro factor de incertidumbre de 10. El uso de factores de 10 en el denominador para determinar la RfD es una aplicación del "principio de precaución", que intenta limitar la exposición humana asumiendo el peor caso para cada variable desconocida. Con frecuencia, los estudios animales se diseñan para lograr relevancia estadística con aumento de 10% de un efecto. Como resultado, existe una considerable incertidumbre sobre lo que ocurre abajo de ese punto, como se demuestra en la figura 67-1. Por lo regular, los toxicólogos asumen que hay una dosis umbral, abajo de la cual no hay toxicidad. Sin embargo, muchos carcinógenos y otros tóxicos con blancos moleculares específicos (p. ej., plomo) no poseen un umbral. En condiciones ideales se deben efectuar estudios mecanicistas para predecir qué curva dosis-respuesta es la que más se ajusta a un producto químico específico.

Los toxicólogos realizan diversos estudios mecanicistas para entender la forma en que puede causar toxicidad un producto químico. Con frecuencia se emplea un modelo por computadora que utiliza una estructura tridimensional del compuesto para determinar relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, *quantitative structure-activity relationship*), tanto para fármacos como para compuestos químicos ambientales. Los enfoques de QSAR pueden determinar qué compuestos químicos tienden a ocasionar toxicidades o unirse a blancos moleculares específicos. Se emplean enfoques celulares basados en procariotas y eucariotas para determinar si un compuesto daña al DNA o causa citotoxicidad. El daño al DNA y la mutagénesis resultante suelen determinarse con la prueba de Ames. Esta prueba utiliza cepas de *Salmonella typhimurium* con mutaciones específicas en el gen necesario para sintetizar la histidina. Las cepas se tratan con compuestos químicos en presencia o ausencia de un sistema activador metabólico, casi siempre el sobrenadante de hígado de rata homogeneizado. Si un compuesto es un mutágeno en la prueba de Ames, revierte la mutación en el operón de histidina y permite que la bacteria forme colonias en placas con histidina limitada. Las micromatrices multigénicas (*chips* génicos) valoran la expresión génica en células o tejidos de animales tratados con un tóxico y proveen una herramienta muy útil para identificar blancos moleculares y vías alteradas por exposiciones tóxicas. La susceptibilidad de ratones modificados de forma genética a un tóxico puede ayudar a determinar si los genes alterados intervienen en la activación metabólica y la destoxificación de un tóxico particular.

CARCINÓGENOS Y QUIMIOPREVENCIÓN

CARCINOGÉNESIS

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) clasifica los compuestos en grupos con base en valoraciones de riesgo que usan datos de humanos, animales y mecanismos. Los compuestos químicos en el *grupo 1* son carcinógenos humanos conocidos; el *grupo 2A* incluye productos químicos que probablemente son carcinógenos en humanos; los productos químicos del *grupo 2B* tal vez sean carcinógenos en humanos; los productos químicos del *grupo 3* carecen de datos para sugerir alguna intervención en carcinogénesis, y el *grupo 4* contiene a aquéllos con datos que indican que no es probable que sean carcinógenos. El cuadro 67-1 presenta información de algunos carcinógenos del grupo 1.

La transformación de una célula normal a una tumoral es un proceso de múltiples etapas y hay productos químicos exógenos que pueden actuar en una o más de esas etapas (figura 67-2). Un modelo típico de carcinogénesis química es el inicio de una neoplasia seguida por la promoción del tumor. Un iniciador de tumor causa mutaciones genéticas que aumentan la capacidad de las células para proliferar y evitar la apoptosis. Un promotor de tumor no modifica en forma directa los genes, sino que cambia las vías de señalización y o el medio extracelular para hacer que proliferen las células iniciadas. Aunque este modelo es una simplificación, demuestra los tipos de cambios que deben ocurrir para que una célula normal evolucione a la tumorigénesis.

Los carcinógenos químicos provocan cáncer por medio de mecanismos genotóxicos y no genotóxicos (figura 67-2). Los carcinógenos genotóxicos inducen la formación de tumores mediante daños al DNA. Por lo regular, los carcinógenos genotóxicos llegan a un tejido blanco y se convierten por metabolismo a un reactivo intermedio. Este último puede causar un daño directo al DNA mediante una reacción covalente para formar un aducto de DNA. Por otra parte, puede infligir daño en forma indirecta al DNA a través de la formación de una especie de oxígeno reactivo (ROS, *reactive oxygen species*), que puede oxidar al DNA o formar productos de lipoperoxidación que reaccionan

Cuadro 67-1

Ejemplos de carcinógenos importantes.[a]

CLASE DE CARCINÓGENO	EJEMPLO	FUENTE	MECANISMO
Genotóxicos			
Nitrosaminas	Nitrosaminocetona derivada de nicotina (NNK)	Productos del tabaco	Activación metabólica para formar aductos de DNA.
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Benzo[a]pireno	Consumo de combustible fósil, humo de tabaco, comidas al carbón	Activación metabólica para formar aductos de DNA o ROS.
Aminas aromáticas	2-aminonaftaleno	Colorantes	Activación metabólica para formar aductos de DNA.
Toxinas micóticas	Aflatoxina B_1	Maíz, cacahuates y otros alimentos	Activación metabólica para formar aductos de DNA.
No genotóxicos			
Tóxicos hepáticos	Etanol	Bebidas, ambiente	Toxicidad y proliferación compensatoria; agotamiento de GSH.
Ésteres forbólicos	Acetato de forbol tetradecanoílo	Horticultura; producción de hule y gasolina	Activación de isoformas de PKC.
Estrógenos	Dietilestilbestrol	Fármacos, ambiente	Activación de señalización de receptores de estrógeno.
Metales	Arsénico	Ambiente, ocupación	Inhibición de la reparación de DNA; activación de vías de transducción de señales.
Irritantes	Asbesto	Ambiente, ocupación	Estimulación de inflamación; formación de ROS.
Dioxinas	TCDD	Incineración de basura, herbicidas, blanqueado de pulpa de papel	Activación del receptor de hidrocarburo arílico (Ah).

TCDD, 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina; ROS, especie de oxígeno reactivo; GSH, glutatión; PKC, proteína cinasa C.
[a] Los compuestos en este cuadro se clasifican como carcinógenos de grupo 1 según la International Agency for Research on Cancer (IARC), con excepción de los ésteres forbólicos que no se han estudiado.

con el DNA. Si antes de la replicación del DNA no se repara el daño causado por un carcinógeno genotóxico, se puede producir una mutación. Si ésta ocurre en un gen supresor de tumor clave, o en un protooncogén, le confiere ventajas de proliferación o supervivencia. Por otra parte, si la mutación tiene lugar en un gen de reparación de DNA, la mutación incrementa la probabilidad de que ocurran otras mutaciones. Los carcinógenos genotóxicos son iniciadores de tumores.

El benzo[a]pireno, un carcinógeno clave en el humo del tabaco, es un ejemplo de un carcinógeno genotóxico que forma aductos directos de DNA y especies de oxígeno reactivo. El benzo[a]pireno se oxida por acción de los CYP a 7,8-dihidrodiol, que representa un carcinógeno proximal (un metabolito más carcinogénico). Este metabolito puede sufrir una segunda oxidación causada por un CYP para formar un epóxido de diol, que reacciona fácilmente con el DNA, o puede experimentar oxidación mediante reductasas aldo-ceto para formar un catecol, que pasa por un ciclo rédox para formar una especie de oxígeno reactivo.

Los carcinógenos no genotóxicos elevan la incidencia de cáncer sin dañar al DNA. Muchos carcinógenos no genotóxicos se unen a receptores que estimulan la proliferación u otros efectos promotores de tumores, como la invasión de tejidos o la angiogénesis. Por ejemplo, los ésteres de forbol imitan al diacilglicerol y activan las isoformas de PKC. Esto a su vez simula las vías de cinasa de MAP y lleva a la proliferación, invasividad y angiogénesis (capítulo 3). En casi todas las células normales, la activación prolongada de esta vía estimula la apoptosis, pero las células con mecanismos apoptósicos defectuosos debido a mutaciones previas son resistentes a este efecto. Los carcinógenos estrogénicos activan al receptor α de estrógeno (ERα) y estimulan la proliferación y la invasividad de las células que responden a estrógeno. La inflamación crónica es otro mecanismo de carcinogénesis no genotóxica. Las citocinas

inflamatorias estimulan la señalización de PKC y dan lugar a la proliferación, invasividad y angiogénesis. Los irritantes como el asbesto son ejemplos de carcinógenos que actúan a través de la inflamación. La exposición crónica a compuestos químicos hepatotóxicos (o a enfermedades crónicas del hígado) también causa carcinogénesis no genotóxica al estimular una proliferación compensatoria para reparar el daño hepático. Este proceso de daño y reparación aumenta la probabilidad de que el daño al DNA se convierta en una mutación, cause inflamación crónica y favorezca la selección de células que proliferen más rápido o sean menos sensibles a la apoptosis.

El inicio de un tumor también puede ocurrir por medio de mecanismos no genotóxicos. Por ejemplo, algunos metales pesados no reaccionan de forma directa con el DNA, pero interfieren con las proteínas vinculadas con la síntesis y reparación de DNA, lo cual incrementa la probabilidad de que se origine un error durante la replicación. Los carcinógenos no genotóxicos también pueden inducir cambios hereditarios a la expresión genética tras alterar el estado de metilación de las citocinas en las islas 5′-CpG-3 de los promotores génicos, actuando así como iniciadores de tumores. La metilación puede silenciar a los genes supresores de tumores, mientras que la desmetilación de protooncogenes puede aumentar su expresión.

QUIMIOPREVENCIÓN

Los fármacos que interfieren con el proceso carcinogénico para prevenir el cáncer antes de que se diagnostique se denominan *quimiopreventivos*. Las medidas de quimioprevención se basan a menudo en estudios epidemiológicos de nutrición, en los que hay muchos ejemplos de claros efectos protectores de alimentos y bebidas basados en plantas sobre la incidencia de varios tipos de cáncer. Se hallan en curso estudios clínicos con un buen número de compuestos para la prevención del cáncer (cuadro 67-2). En la actualidad no hay fármacos aprobados para la prevención de carcinogénesis ambiental, pero sí para evitar la carcinogénesis debida a estrógenos endógenos (tamoxifeno y raloxifeno) y virus (vacunas contra hepatitis B y virus del papiloma humano).

Los fármacos quimiopreventivos interfieren con los procesos de inicio y promoción (figura 67-2). Un mecanismo de antiinicio es la prevención de la activación de carcinógenos. Los isotiocianatos y compuestos similares inhiben a los CYP que participan en la activación de muchos carcinógenos y también aumentan la expresión de genes controlados por el elemento de respuesta antioxidante (ARE, *antioxidant response element*). El grupo que responde a ARE incluye la cadena ligera de sintasa de γ-glutamilcisteína (el gen causante del paso determinante de la velocidad en la síntesis de GSH) y la quinona reductasa (NQO1). Se anticipa que el aumento de la expresión de los genes regulados por ARE aumenta la destoxificación de los carcinógenos proximales. Los isotiocianatos también estimulan la apoptosis de células deficientes en p53 mediante la formación de aductos citotóxicos de DNA. Los compuestos que actúan como antioxidantes pueden proporcionar protección porque muchos carcinógenos trabajan mediante la generación de ROS. Algunos compuestos en forma simultánea previenen la activación de carcinógenos y actúan como antioxidantes. Por ejemplo, los flavonoides y otros polifenoles que se encuentran en una amplia variedad de plantas son potentes antioxidantes que inhiben los CYP e inducen la expresión de los genes regulados por ARE. La clorofila y otros compuestos pueden proteger contra carcinógenos al unirse o reaccionar con ellos o con otros metabolitos e impedir su llegada a su blanco molecular.

La inflamación es un blanco potencial para la quimioprevención mediante la interferencia con la promoción. El inhibidor de COX-2 celecoxib ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, este

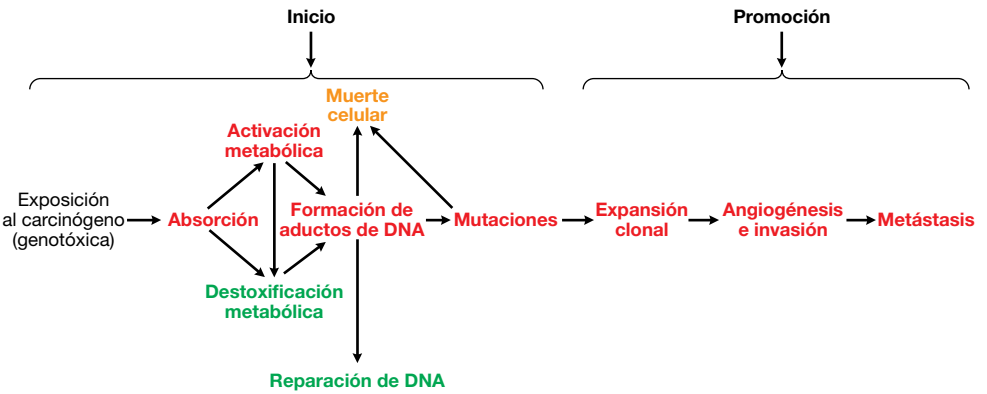


Figura 67-2 *Carcinogénesis: inicio y promoción*. Hay muchos pasos que ocurren entre la exposición a un carcinógeno y el desarrollo de cáncer. Los procesos en *rojo* llevan al desarrollo de cáncer, mientras que los *verdes* reducen el riesgo. Los carcinógenos no genotóxicos actúan al promover los pasos que llevan hacia el cáncer o inhibir el proceso protector. Un compuesto quimiopreventivo actúa al suprimir los pasos que llevan al desarrollo del cáncer o aumentar los procesos protectores.

Cuadro 67-2

Fármacos quimiopreventivos bajo estudio en seres humanos.

CLASE QUIMIOPREVENTIVA	EJEMPLO	FUENTE NATURAL O TIPO DE FÁRMACO	TIPO(S) DE CÁNCER	MECANISMO	ESTADO ACTUAL
Isotiocianatos	Fenetil isotiocianato	Vegetales crucíferos	Hepático, pulmonar, mamario, etc.	↓CYP, ↑GSH, ↑NQO1, ↑apoptosis	Estudios clínicos de fase 2.
Fármacos sintéticos que modifican el metabolismo	Oltipraz	Fármaco antiesquistosómico	Hepático, pulmonar	↓CYP, ↑GSH, ↑NQO1	Efectos benéficos en biomarcadores en estudios clínicos de fase 2.
Flavonoides y otros polifenoles	Catequina	Té verde, vino tinto, bayas, etc.	Pulmonar, cervical, etc.	↓ROS, ↓CYP, ↑GSH, ↑NQO1	Estudios clínicos de fase 2.
Otros compuestos de plantas	Curcumina	Tumérico (curry)	Colorrectal, pancreático, etc.	↓ROS, ↓CYP, ↑GSH, ↑NQO1	Estudios clínicos de fase 2.
Otros compuestos de plantas	Clorofilina	Todas las plantas	Hepático	Reacción con intermediarios activos, ↓ROS, ↓CYP	Efectos benéficos en biomarcadores en estudios clínicos de fase 2.
Otros antioxidantes	Tocoferol α (vitamina E)	Alimentos	Prostático	Antioxidante, antiinflamatorio	Estudios clínicos de fase 3.
Tratamientos antihormonales	Tamoxifeno	Adyuvante para el cáncer mamario	De mama	Inhibe ERα en mama	Aprobado por FDA para quimioprevención.
NSAID (capítulo 34)	Ácido acetilsalicílico	Fármacos antiinflamatorios	Colorrectal, etc.	Inhibe formación de PG	Estudios de fase 3.
Inhibidores selectivos de COX-2 (capítulo 34)	Celecoxib	Fármacos antiinflamatorios	Colorrectal, etc.	Inhibe formación de PG	Estudio de fase 3 encontró ↓cáncer, pero hay efectos secundarios inaceptables para prevención.

CYP, citocromo P450; GSH, glutatión; NQO1, quinona reductasa; ROS, especie de oxígeno reactivo; ERα, receptor de estrógeno α; NSAID, antiinflamatorio no esteroideo; COX-2, ciclooxigenasa-2; PG, prostaglandina.

beneficio fue anulado por un riesgo aumentado de muerte debida a episodios cardiovasculares, lo cual obligó a la interrupción temprana del estudio. Los estudios que analizan el tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico en busca de beneficios cardiovasculares encontraron que este fármaco también reduce la incidencia de adenomas colorrectales. Compuestos naturales, como el tocoferol α, pueden ejercer asimismo quimioprevención al reducir la inflamación.

Un enfoque exitoso para la quimioprevención es la modificación de la señalización de receptores nucleares. Datos preliminares prometedores sugirieron que los retinoides podrían ser benéficos para prevenir cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer. Los moduladores selectivos de receptores de estrógeno, tamoxifeno y raloxifeno, reducen la incidencia de cáncer mamario en mujeres con alto riesgo y están aprobados para la quimioprevención en estas pacientes.

AFLATOXINA B_1. Se encuentran en desarrollo fármacos promisorios como quimiopreventivos de hepatocarcinogénesis mediada por aflatoxina B_1. Las aflatoxinas son producidas por el *Aspergillus flavus*, un hongo que es contaminante común de alimentos, en especial maíz, cacahuates, semilla de algodón y nueces de árboles. *A. flavus* es abundante en regiones con climas cálidos y húmedos.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La aflatoxina B_1 se absorbe con facilidad desde el tubo digestivo y se distribuye de modo inicial al hígado, en donde se sujeta a un extenso metabolismo de primer paso. La aflatoxina B_1 se metaboliza por acción de los CYP, incluidos 1A2 y 3A4, para producir ya sea un 8,9-epóxido o productos hidroxilados en la posición 9 (aflatoxina M_1) o la posición 3 (aflatoxina Q_1; figura 67-3). Los productos de hidroxilación son menos susceptibles a la epoxidación y constituyen por tanto productos de destoxificación. El 8,9-epóxido es sumamente reactivo para el DNA y es el reactivo intermedio causante de la carcinogénesis por aflatoxina. El 8,9-epóxido tiene corta vida y sufre una destoxificación mediante hidrólisis no enzimática o conjugación con GSH. La aflatoxina M_1 entra a la circulación y se excreta en la orina y la leche. Los metabolitos de la aflatoxina hidroxilada también están sujetos a varias vías metabólicas adicionales de fases 1 y 2 antes de su excreción en la orina o la bilis.

Toxicidad. La aflatoxina B_1 se dirige en particular al hígado, aunque también es tóxica para el tubo digestivo y el sistema hematológico. Las exposiciones a dosis altas producen necrosis hepática aguda que lleva a la ictericia y, en muchos casos, la muerte. La toxicidad aguda por aflatoxina es relativamente rara en humanos y requiere el consumo de cantidades que se cuentan en miligramos de aflatoxina por día durante múltiples semanas. La exposición crónica a aflatoxinas produce cirrosis hepática e inmunodepresión.

Carcinogenicidad. Con base en el aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular en humanos expuestos a la aflatoxina, y también con el apoyo de datos en animales, la IARC ha clasificado la aflatoxina B_1 y varias otras aflatoxinas naturales como carcinógenos humanos conocidos (grupo 1). La exposición a la aflatoxina y al virus de la hepatitis B experimenta sinergia para causar carcinoma hepatocelular. Por separado, la exposición a la aflatoxina o al virus de la hepatitis B eleva el riesgo de carcinoma hepatocelular por un factor de 3.4 o 7.3, respectivamente; los que se exponen a ambos tienen un riesgo de cáncer aumentado 59 veces en comparación con los individuos no expuestos. La aflatoxina forma sobre todo aductos de DNA en los residuos de desoxiguanosina y reacciona en la posición N1 o

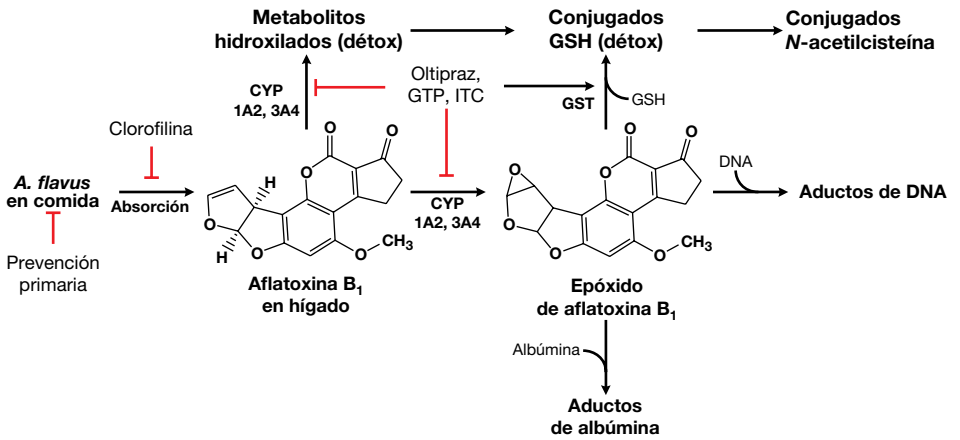


Figura 67-3 *Metabolismo y acciones de la aflatoxina B_1.* Tras la ingestión y absorción de comida que contiene *A. flavus*, la aflatoxina B_1 se activa por los CYP hacia su forma 8,9-epóxido, que puede destoxificarse por acción de las glutatión S-transferasas (GST) o la hidratación espontánea. Por otro lado, puede reaccionar con macromoléculas celulares como el DNA y proteínas, y causar toxicidad y cáncer. El oltipraz, los polifenoles del té verde (GTP) y los isotiocianatos (ITC) disminuyen la carcinogénesis por aflatoxina al inhibir a los CYP que intervienen en la activación de ésta y aumentar la síntesis de GSH y GST que producen la destoxificación.

la N7. El aducto de N7-guanina no se empareja con la adenina y conduce a transversiones G → T. La exposición humana a la aflatoxina se vincula con carcinomas hepatocelulares que portan una mutación AGG o AGT en el codón 249 del gen supresor de tumor p53, de tal manera que una arginina se reemplaza por una cisteína.

Aún no se entiende bien la interacción entre la aflatoxina y la hepatitis B que produce una mayor incidencia del carcinoma hepatocelular. La hepatitis B influye sobre el metabolismo de la aflatoxina B_1 mediante un aumento de la expresión de los CYP, incluido el 3A4, y una disminución de la actividad de la glutatión S-transferasa. Además, la proliferación hepatocelular para reparar el daño infligido por la infección de hepatitis B incrementa la probabilidad de que los aductos de DNA inducidos por aflatoxina causen mutaciones. Los efectos hepatotóxicos y de promoción de tumores de la hepatitis B también pueden proporcionar un ambiente más favorable para la promoción e invasión de células iniciadas.

Quimioprevención del carcinoma hepatocelular inducido por aflatoxina. Al inhibir la actividad de los CYP o aumentar la conjugación de glutatión se reduce la concentración intracelular del 8,9-epóxido y así se evita la formación de aductos de DNA. El oltipraz es un fármaco que se ha probado como modificador del metabolismo de la aflatoxina. Este compuesto, un fármaco antiesquistosómico, es un poderoso inhibidor de los CYP e induce genes regulados por los ARE. El oltipraz aumenta la excreción de *N*-acetilcisteína de la aflatoxina, lo que indica una mejor conjugación del glutatión del epóxido. A 500 mg/sem, el oltipraz redujo las concentraciones de aflatoxina M_1, lo cual es consistente con la inhibición de la actividad de los CYP.

También se han usado los polifenoles del té verde para modificar el metabolismo de aflatoxinas en poblaciones humanas expuestas. Los individuos que reciben una dosis diaria de 500 o 1 000 mg (equivalente a 1 o 2 L de té verde) demostraron una pequeña disminución de la formación de aductos de aflatoxina-albúmina y un gran incremento de la excreción de *N*-acetilcisteína de aflatoxina, consistente con un efecto protector.

El uso de "moléculas interceptoras" es otro enfoque empleado para la quimioprevención de hepatocarcinogénesis de aflatoxina. La clorofilina, una mezcla de venta sin receta de sales hidrosolubles de clorofila, también se une con fuerza a la aflatoxina en el tubo digestivo y forma un complejo que no se absorbe. *In vitro*, la clorofilina inhibe la actividad de los CYP y actúa como antioxidante. En un estudio de fase 2, la administración de 100 mg de clorofilina con cada alimento redujo > 50% las concentraciones en orina del aducto N7-guanina de aflatoxina. Debido a la gran interacción de la hepatitis B y la aflatoxina en la carcinogénesis, la vacuna de hepatitis B reduce la sensibilidad de las personas a la inducción de cáncer por aflatoxina. La prevención básica de exposición a aflatoxina mediante la selección manual o fluorescente de cultivos para eliminar los que presentan contaminación micótica también puede reducir la exposición humana. Una medida preventiva básica más efectiva en costos es mejorar el almacenamiento de alimentos para limitar la dispersión de *A. flavus*, lo que requiere un ambiente tibio y húmedo.

METALES

El *arsénico*, el *plomo* y el *mercurio* son las tres sustancias de mayor interés, debido a su toxicidad y la probabilidad de exposición humana que se describe en la *Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act* (CERCLA, también conocida como *Superfund*).

Muchos de los metales tóxicos en el ambiente son también carcinógenos (cuadro 67-3). Además, varios metales esenciales son asimismo tóxicos en caso de sobredosis. El cobre, y en particular el hierro, se relacionan con toxicidades, que afectan sobre todo al hígado mediante la generación de ROS.

El oro, que no aparece en el cuadro 67-3, tiene sus propios usos y toxicidades. Entre los metales pesados, quizá sólo el oro es adictivo: el oro se ha usado durante siglos para el alivio del prurito en la palma de la mano, y muchos no acumulan la cantidad suficiente para sentir alivio.

PLOMO. La exposición crónica de poblaciones a concentraciones incluso muy bajas de plomo (Pb) tiene efectos perjudiciales mayores que sólo apenas ahora han empezado a comprenderse.

Exposición. Hasta fines del siglo XX, la probabilidad de exponerse al plomo era alta. En Estados Unidos se prohibió en 1978 la pintura con plomo que se destinaba a uso doméstico, en tanto que el empleo del plomo tetraetilo en la gasolina se eliminó en 1996. A pesar de estas prohibiciones, la utilización previa de carbonato y óxido de plomo en la pintura y el plomo tetraetilo son todavía las fuentes principales de exposición al plomo. Este metal no es degradable y permanece en el ambiente en el polvo, el suelo y la pintura de las casas antiguas. Muchas veces, los niños más pequeños se exponen al plomo al mordisquear pedacitos de pintura de sabor dulce o al ingerir polvo y tierra dentro de casas antiguas o en sus proximidades. El remozamiento o la demolición de edificios viejos pueden propiciar una sustancial exposición al plomo. La eliminación del plomo de la gasolina hizo que las concentraciones del metal en la contaminación del aire descendieran > 90% entre 1982 y 2002. Las comidas y las bebidas ácidas disuelven el Pb de sus recipientes que incluyen Pb en su esmalte o soldadura. Se ha encontrado que la exposición al Pb también proviene de otras fuentes, como juguetes de plomo, medicinas tradicionales no occidentales, cosméticos, balas incrustadas, pigmentos de pinturas artísticas, cenizas y emanaciones de madera pintada, desechos de los joyeros, fabricación

Cuadro 67-3

Metales tóxicos con frecuente exposición ambiental u ocupacional.[a]

METAL	PRIORIDAD CERCLA	FUENTE COMÚN DE EXPOSICIÓN	SISTEMAS ORGÁNICOS MÁS SENSIBLES A LA TOXICIDAD	CLASIFICACIÓN DE LA IARC DEL CARCINÓGENO
As	1	Agua de consumo	CV, piel, otros diversos	Grupo 1, carcinógeno para humanos: hígado, vejiga, pulmón.
Pb	2	Pintura, suelo	SNC, sangre, CV, renal	Grupo 2A, probablemente carcinógeno.
Hg	3	Aire, alimentos	SNC, renal	Grupo 2B, posiblemente carcinógeno ($MeHg^+$); grupo 3, no clasificable (Hg^0, Hg^{2+}).
Cd	7	Ocupacional, alimentos, tabaquismo	Renal, respiratorio	Grupo 1, carcinógeno para humanos: pulmón.
Cr^{6+}	18	Ocupacional	Respiratorio	
Be	42	Ocupacional, agua	Respiratorio	
Co	49	Ocupacional, alimentos, agua	Respiratorio, CV	Grupo 2B, posiblemente carcinógeno.
Ni	53	Ocupacional	Respiratorio, piel (alergia)	Grupo 1, carcinógeno (compuestos solubles de Ni); grupo 2B, posiblemente carcinógeno (Ni metálico): pulmón.

CERCLA, Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act.

[a] La institución que registra las sustancias tóxicas y enfermedades (ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry) tiene monografías detalladas y resúmenes para cada uno de estos compuestos y están disponibles en http://www.atsdr.cdc.gov. La International Agency for Research on Cancer (IARC) también tiene monografías disponibles en http://monographs.iarc.fr.

doméstica de baterías y tipos de imprenta de plomo. Los CDC recomiendan la detección de niños a los seis meses de edad y el uso de una enérgica eliminación de plomo en niños con concentraciones en sangre > 10 μg/100 ml.

Química y modo de acción. El plomo divalente es la principal forma ambiental; los compuestos inorgánicos tetravalentes de Pb no se encuentran en forma natural. Los complejos organoplúmbicos ocurren en especial con Pb tetravalente e incluyen el aditivo de gasolina plomo tetraetilo. La toxicidad del Pb se genera por su semejanza molecular con otros metales divalentes, sobre todo cinc y calcio. Debido a su tamaño y afinidad electrónica, el Pb altera la estructura proteica y puede activar o inhibir en forma inapropiada la función proteica.

Absorción, distribución y excreción. La exposición al Pb ocurre por medio de ingestión o inhalación. Los niños absorben un porcentaje mucho más alto del Pb ingerido (~ 40% en promedio) que los adultos (< 20%). La absorción del Pb ingerido aumenta en grado notable al ayunar. Las deficiencias dietéticas de calcio o hierro acentúan la absorción de Pb, lo que sugiere que el Pb se absorbe por medio de transportadores metálicos divalentes. La absorción del Pb inhalado suele ser mucho más eficiente (~ 90%). El plomo tetraetilo se absorbe con facilidad a través de la piel; la exposición transdérmica no es una vía de exposición para el Pb inorgánico.

Del Pb sanguíneo, cerca de 99% se une a la hemoglobina. El Pb se distribuye de modo inicial en los tejidos blandos, en particular en el epitelio tubular del riñón y el hígado. Al final, el Pb se redistribuye y se deposita en huesos, dientes y cabello. Cerca de 95% de la carga corporal adulta de Pb se encuentra en huesos. Los huesos en crecimiento acumulan altas concentraciones de Pb y pueden formar líneas de Pb visibles en las radiografías. El Pb óseo se reabsorbe con mucha lentitud hacia la corriente sanguínea. El Pb se acumula en pequeñas cantidades en el cerebro. También cruza con facilidad la placenta. El Pb se excreta en la orina y su concentración en ella es directamente proporcional a su concentración en plasma. El Pb se elimina en la leche y el sudor y se deposita en cabello y uñas. La $t_{1/2}$ del Pb en suero es de uno a dos meses y su concentración estable se adquiere en ~ 6 meses. El Pb acumulado en huesos tiene una $t_{1/2}$ calculada de 20 a 30 años.

Efectos en la salud. Los sistemas hematológico, cardiovascular y renal son los más sensibles.

Efectos neurotóxicos. Las mayores preocupaciones con la exposición de Pb de bajo grado son los retrasos cognitivos y los cambios conductuales en niños. El Pb interfiere en la poda sináptica, la migración neuronal y las interacciones entre neuronas y células gliales. En conjunto, estas alteraciones en el desarrollo cerebral producen una disminución

del IQ, bajos resultados en exámenes y problemas conductuales como la distracción, la impulsividad, periodos de atención cortos e incapacidad de seguir incluso secuencias sencillas de instrucciones. Debido a que diferentes áreas del cerebro maduran a diferentes plazos, los cambios neuroconductuales varían entre niños, según sea el momento de la exposición al Pb. Los niños con muy altas concentraciones de Pb (> 70 µg/100 ml) se hallan en riesgo de sufrir encefalopatía. Los síntomas de la encefalopatía inducida por Pb incluyen letargia, vómito, irritabilidad, anorexia y vértigo, que pueden progresar a ataxia, delirio y al final coma y muerte. Las tasas de mortalidad para la encefalopatía inducida por Pb son de ~ 25% y la mayoría de los sobrevivientes desarrolla secuelas a largo plazo como convulsiones y déficit cognitivos graves.

La encefalopatía en adultos requiere concentraciones de Pb en sangre > 100 µg/100 ml. Los síntomas son similares a los observados en los niños. El Pb induce degeneración de motoneuronas, casi siempre sin afectar neuronas sensoriales. Los estudios en adultos mayores han demostrado nexos entre la exposición al Pb y un peor desempeño en pruebas de función cognitiva. Los efectos del Pb en el desarrollo neuronal son en esencia producto de la inhibición de transportadores y conductos de Ca^{2+} y alteración de las actividades de las proteínas que responden al Ca^{2+}, incluidas la PKC y la calmodulina. Estas acciones limitan la activación normal de neuronas y dan lugar a la liberación de Ca^{2+} y la producción inapropiada o liberación de neurotransmisores. A concentraciones altas, el Pb provoca la alteración de membranas, incluida la barrera hematoencefálica, con aumento de su permeabilidad a los iones. Este efecto es el probable causante de la encefalopatía.

Efectos cardiovasculares y renales. La presión arterial elevada es un efecto duradero de la exposición al Pb. También se vincula con un mayor riesgo de muerte debido a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. En el riñón, incluso la exposición menor al Pb (concentraciones en sangre < 10 µg/100 ml) reduce la filtración glomerular. Concentraciones más altas (> 30 µg/100 ml) causan proteinuria y transporte defectuoso, mientras que concentraciones muy altas (> 50 µg/100 ml) provocan daño físico permanente, incluidas nefropatía tubular proximal y glomeruloesclerosis. Se cree que los efectos cardiovasculares del Pb implican la producción de ROS a través de un mecanismo desconocido. El Pb también forma cuerpos de inclusión con varias proteínas, entre ellas la metalotioneína, en el riñón. En esencia, la formación de estos cuerpos quela al Pb y parece ser protectora.

Efectos hematológicos. La intoxicación crónica con Pb se vincula con anemia microcítica hipocrómica, que se observa con más frecuencia en niños y es morfológicamente similar a la anemia ferropénica. Se cree que la anemia es efecto de una disminución de la vida de los eritrocitos y la inhibición de varias enzimas que intervienen en la síntesis del hem, lo cual se observa a muy bajas concentraciones de Pb (figuras 67-4 y 67-5). El Pb también ocasiona inmunodepresión y aumento de inflamación, sobre todo a través de cambios de señalización en los linfocitos T cooperadores y los macrófagos.

Efectos gastrointestinales. El Pb afecta a los músculos lisos del intestino y produce síntomas intestinales que son un signo temprano de gran exposición al metal. El síndrome abdominal empieza a menudo con un sabor metálico persistente, una leve anorexia, molestias musculares, malestar general, cefalea y estreñimiento (o, de manera ocasional, diarrea). A medida que progresa la intoxicación, los síntomas empeoran e incluyen espasmos y dolor (cólico plúmbeo). El gluconato de calcio intravenoso puede aliviar este dolor.

Carcinogénesis. La IARC elevó en fecha reciente el Pb a la categoría de "probable carcinógeno en humanos" (grupo 2A). Los estudios epidemiológicos han demostrado nexos entre la exposición al Pb y cánceres de pulmón, cerebro, riñón y estómago. Los roedores expuestos a Pb desarrollan tumores renales y algunas ratas gliomas. El Pb no es mutagénico, pero eleva las incidencias clastogénicas. La carcinogénesis por Pb puede originarse en la inhibición de proteínas de unión al DNA tipo dedo de cinc, incluidas las que intervienen en la reparación y síntesis de DNA. El Pb es un buen ejemplo de carcinógeno no genotóxico.

Tratamiento. La respuesta más importante al envenenamiento por Pb es la eliminación de la fuente de exposición. Se deben tomar medidas de apoyo para aliviar los síntomas. El tratamiento de quelación es imprescindible para niños y adultos con altas concentraciones de Pb en sangre (> 45 µg/100 ml y > 70 µg/100 ml, respectivamente) o síntomas agudos de envenenamiento por Pb. Aunque el tratamiento de quelación es efectivo para disminuir las cifras de Pb en sangre y aliviar los síntomas inmediatos, no reduce los efectos crónicos del Pb más allá del beneficio de la mera disminución.

MERCURIO. El mercurio (Hg) se ha usado de manera industrial desde la antigua Grecia debido a su capacidad para amalgamarse con otros metales. También se ha empleado como fármaco durante siglos. Su utilización en el tratamiento de la sífilis inspiró la observación de Paracelso "la dosis hace al veneno", uno de los conceptos centrales de la toxicología, y dio también origen a la expresión de advertencia "Una noche con Venus, un año con Mercurio". La frase "loco como un sombrerero" surgió de la exposición de los sombrereros al vapor del Hg metálico durante la producción del fieltro para los sombreros, en la que se usa nitrato de mercurio.

Exposición. El vapor de Hg se libera en forma natural a la atmósfera a través de la actividad volcánica y las emanaciones gaseosas provenientes de suelos. El Hg también entra a la atmósfera a partir de actividades humanas como el

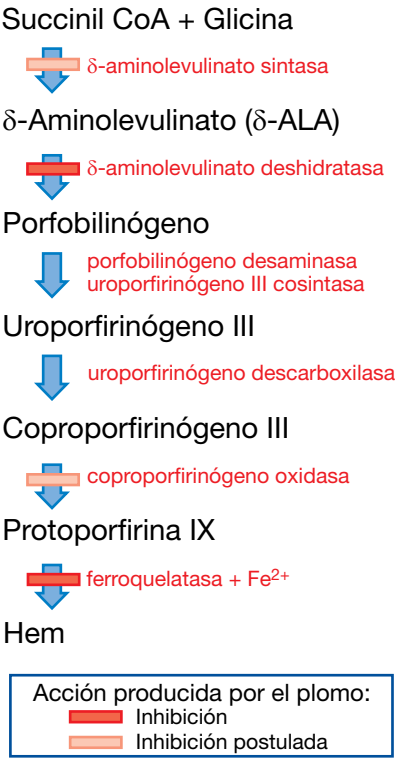


Figura 67-4 *Acciones del plomo sobre la biosíntesis del hem.*

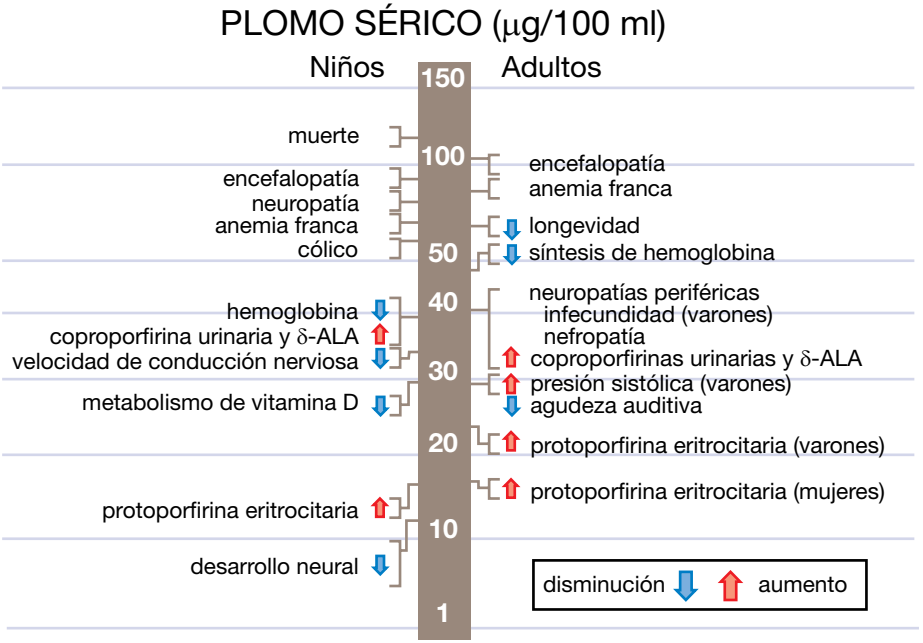


Figura 67-5 *Concentraciones sanguíneas y manifestaciones del plomo en niños y adultos.* δ-ALA, δ-aminolevulinato.

consumo de combustibles fósiles. Una vez en el aire, el mercurio metálico se fotooxida hasta mercurio inorgánico, que puede depositarse en ambientes acuáticos mediante la lluvia. Los microorganismos pueden a continuación conjugar el mercurio inorgánico para formar metilmercurio. Éste se concentra en los lípidos y se bioacumula en forma ascendente en la cadena alimenticia, de tal modo que las concentraciones en los organismos acuáticos en la cima de la cadena alimenticia, como los peces espada y tiburones, son bastante elevadas (figura 67-6).

La fuente principal de exposición al Hg metálico en la población general es la vaporización del Hg en las amalgamas dentales. Hay también una exposición limitada que proviene del rompimiento de termómetros y otros artículos que contienen Hg. La exposición humana al Hg orgánico ocurre sobre todo a través del consumo de pescado. Los trabajadores se exponen a Hg metálico e inorgánico, casi siempre por exposición a vapores. El mayor riesgo de exposición se encuentra en la industria cloroalcalina (es decir, blanqueadores) y en otros procesos químicos en los que se utiliza Hg como catalizador. El Hg es un componente de muchos dispositivos, incluidos baterías alcalinas, bulbos fluorescentes, termómetros y equipo científico, y la exposición tiene lugar durante la producción de estos dispositivos. Los dentistas también están expuestos al mercurio de las amalgamas. El Hg se puede emplear en la minería para extraer oro. Se usan sales de mercurio como pigmentos en pinturas.

El timerosal es un antimicrobiano utilizado como preservador en algunas vacunas. Su uso es controversial porque libera etilmercurio, que es químicamente similar al metilmercurio. Algunos aducen que el timerosal puede contribuir al autismo; sin embargo, los estudios no han encontrado una relación entre el uso del timerosal en vacunas y resultados negativos en la salud. A pesar de esto, con excepción de algunas vacunas de influenza (resfriados), el timerosal ya no se emplea como preservador en las vacunas recomendadas en forma sistemática para los niños.

Química y modo de acción. Hay tres formas generales de Hg de importancia para la salud humana. El *mercurio metálico* o *elemental* (Hg^0) es el metal líquido que se encuentra en termómetros y amalgamas dentales; es bastante volátil y la exposición suele ser al vapor. El *mercurio inorgánico* puede ser monovalente (mercuroso, Hg^{1+}) o divalente (mercúrico, Hg^{2+}) y forma una diversidad de sales. Los compuestos de *mercurio orgánico* consisten en mercurio divalente en complejo con uno u ocasionalmente dos grupos alquilo. El compuesto orgánico de mercurio de mayor preocupación es el metilmercurio ($MeHg^+$), que en el ambiente es formado por organismos acuáticos a partir de Hg inorgánico. El Hg^{2+} y el $MeHg^+$ crean con facilidad enlaces covalentes con azufre, una interacción que explica la mayor parte de los efectos biológicos del mercurio. A muy bajas concentraciones, el Hg reacciona con residuos de sulfhidrilo en las proteínas y trastorna sus funciones. También puede haber un componente autoinmunitario en la toxicidad del Hg.

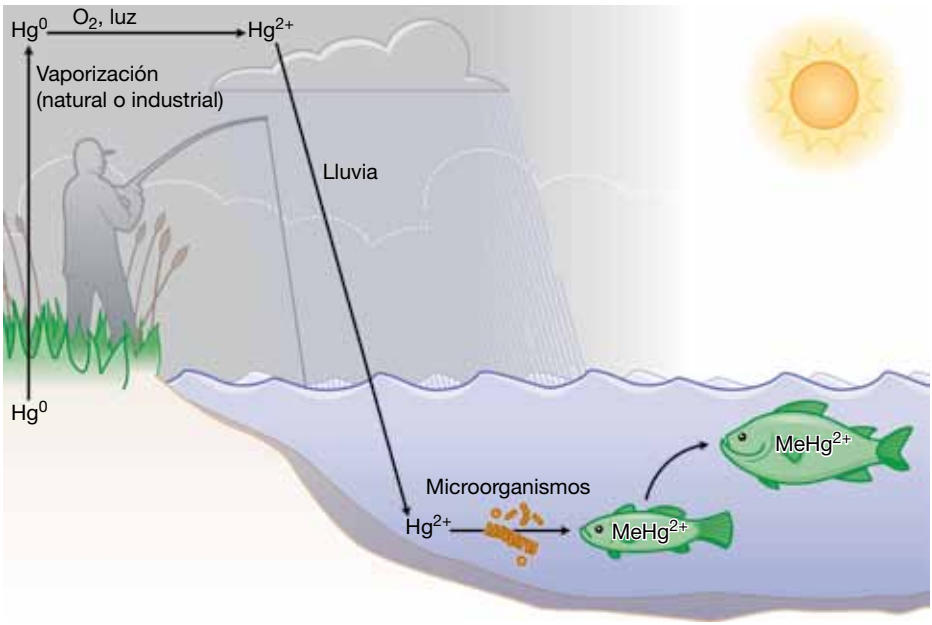


Figura 67-6 *Movilización de mercurio en el ambiente.* El mercurio metálico (Hg^0) se vaporiza desde la superficie terrestre de forma natural y por actividades humanas como la combustión de carbón. En la atmósfera, el Hg^0 se oxida a su forma divalente de mercurio inorgánico (Hg^{2+}), que cae en la superficie con la lluvia. Las bacterias acuáticas pueden metilar el Hg^{2+} para formar metil mercurio ($MeHg^+$). Los peces consumen el $MeHg^+$ en el placton. Puesto que es lipófilo, el $MeHg^+$ se bioacumula en la cadena alimenticia.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El vapor de Hg^0 se absorbe con facilidad a través de los pulmones (~ 70 a 80%), pero la absorción gastrointestinal del Hg elemental (líquido) es ínfima. El Hg^0 absorbido se distribuye a través del cuerpo y cruza membranas como la barrera hematoencefálica y la placenta mediante difusión. El Hg^0 es oxidado por la catalasa en los eritrocitos y otras células para formar Hg^{2+}. Una parte del Hg^0 se elimina en el aire exhalado. Tras unas pocas horas, la distribución y eliminación del Hg^0 precipitan las propiedades del Hg^{2+}. El vapor de Hg^0 también se oxida a Hg^{2+} y se retiene en el cerebro.

La absorción gastrointestinal de sales de Hg promedia ~ 10 a 15%, pero varía con el paciente individual y la sal particular. El Hg^{1+} forma Hg^0 o Hg^{2+} en presencia de grupos sulfhidrilo. El Hg^{2+} se excreta sobre todo en orina y heces; una pequeña cantidad también puede reducirse a Hg^0 y exhalarse. La vía fecal predomina con la exposición aguda; empero, después de una exposición crónica, la excreción por orina se torna más importante. Todas las formas de Hg se eliminan también en sudor y leche y se depositan en cabello y uñas. La $t_{1/2}$ para Hg inorgánico es de uno a dos meses. El $MeHg^+$ ingerido en forma oral se absorbe casi por completo desde el tubo digestivo. El $MeHg^+$ cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta y se distribuye en forma bastante uniforme en los tejidos, aunque son más altas las concentraciones en los riñones. El $MeHg^+$ se puede desmetilar para formar Hg^{2+} inorgánico. El hígado y el riñón poseen las tasas más altas de desmetilación, pero ésta también ocurre en el cerebro. El $MeHg^+$ se excreta en orina y heces, si bien predomina la vía fecal. La $t_{1/2}$ para $MeHg^+$ es ~ 2 meses. Los complejos entre el $MeHg^+$ y la cisteína se asemejan a la metionina y hay transportadores de este aminoácido que pueden reconocerlos y llevarlos a través de las membranas.

Efectos en la salud

Mercurio metálico. La inhalación de concentraciones altas de vapor de Hg durante un corto tiempo es agudamente tóxica para el pulmón. Los síntomas respiratorios empiezan con tos y rigidez pectoral y pueden progresar a neumonitis intersticial y una función respiratoria gravemente comprometida. Otros síntomas iniciales incluyen debilidad, escalofrío, sabor metálico, náusea, vómito, diarrea y disnea. La exposición aguda a altas dosis de Hg también es tóxica para el SNC (figura 67-7).

La toxicidad para el sistema nervioso es la principal preocupación con la exposición crónica al vapor de Hg. Los síntomas incluyen temblores (en particular de las manos), inestabilidad emocional (irritabilidad, timidez, falta de confianza y nerviosismo), insomnio, pérdida de memoria, atrofia muscular, debilidad, parestesia y déficit cognitivos. Estos síntomas se intensifican y se tornan irreversibles, lo cual aumenta con la duración y la concentración de la exposición. Otros síntomas comunes de la exposición crónica al Hg incluyen taquicardia, pulso lábil, notable salivación, gingivitis y daño al riñón.

Sales inorgánicas de mercurio. La ingestión de sales de Hg^{2+} es sumamente irritante para el tubo digestivo, lo que produce vómito, diarrea y dolor abdominal. La exposición aguda a sales de Hg^{2+} (muy común en intentos de suicidio)

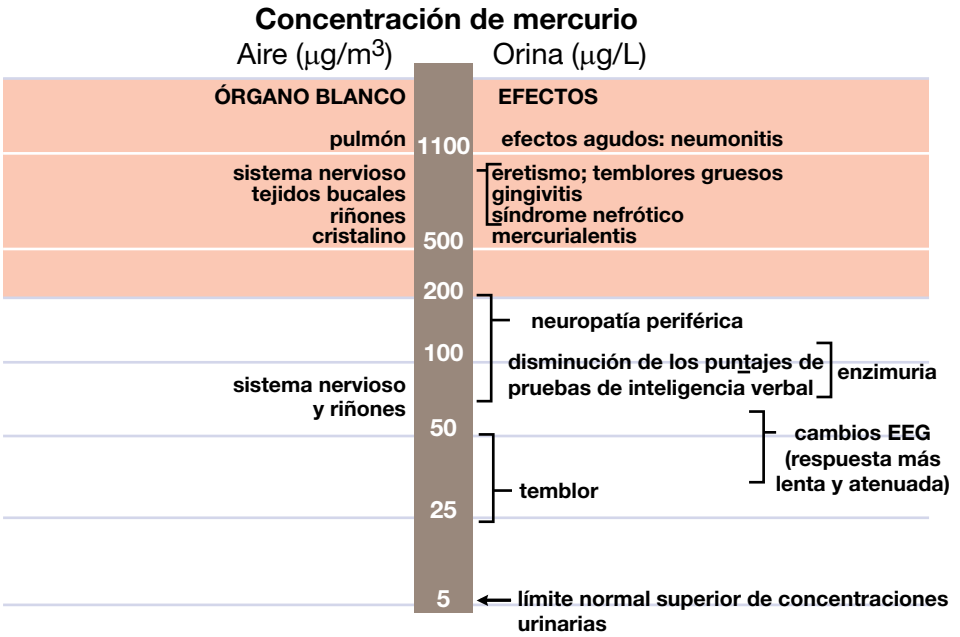


Figura 67-7 *Las concentraciones de mercurio en el aire y orina se relacionan con efectos tóxicos específicos.*

causa una necrosis tubular renal, que supone disminución de la producción de orina y, con frecuencia, insuficiencia renal aguda. Las exposiciones crónicas también afectan al riñón.

Mercurio orgánico. El SNC es blanco principal de la toxicidad del metilmercurio; los síntomas de exposición a éste incluyen trastornos visuales, ataxia, parestesia, fatiga, pérdida de oído, entorpecimiento del habla, déficits cognitivos, temblor muscular, trastornos de movimiento y, tras una exposición grave, parálisis y muerte. Los niños con exposición *in utero* pueden desarrollar síntomas graves, entre ellos retraso mental y déficit neuromusculares, aun en ausencia de síntomas en la madre.

Tratamiento. Cuando hay exposición a Hg metálico, es urgente interrumpir la exposición y puede ser necesario el apoyo respiratorio. Se puede inducir vómito en los primeros 30 a 60 min de la exposición al Hg inorgánico, siempre que el paciente esté despierto y alerta y no haya una lesión corrosiva. Es importante mantener el equilibrio hidroelectrolítico en los individuos expuestos al Hg inorgánico. El tratamiento de quelación es benéfico en personas con exposición aguda a Hg inorgánico o metálico. Para el metilmercurio, las opciones de tratamiento son limitadas. El tratamiento de quelación no produce beneficios clínicos y varios quelantes potencian los efectos tóxicos del metilmercurio. Para evitar la reabsorción del metilmercurio desde el tubo digestivo, pueden ser útiles las resinas tiólicas no absorbidas.

Debido a los efectos disímiles del mercurio y los ácidos grasos ω-3, hay considerable controversia con respecto a la restricción de ingestión de pescado por mujeres en edad reproductiva y por niños. La EPA recomienda limitar la ingestión de pescado a 340 g (dos comidas) por semana. Muchos expertos opinan que esta recomendación es demasiado conservadora y la FDA considera en la actualidad revisar su recomendación para declarar que los beneficios del pescado superan a los riesgos. Sí hay un consenso general en la recomendación de que las mujeres consuman pescado con menor contenido de Hg (es decir, atún "ligero" enlatado, salmón, abadejo, bagre) y eviten los grandes depredadores como el pez espada, el tiburón y el blanquillo (*Malacanthidae*).

ARSÉNICO.

El arsénico (As) es un metaloide común en rocas y suelos. El uso de arsénico en fármacos casi se ha erradicado, pero todavía está en uso el trióxido de arsénico (ATO, *arsenic trioxide*) como un compuesto quimioterapéutico efectivo para la leucemia promielocítica aguda (capítulo 61).

Exposición. La principal fuente de exposición al As es el agua de consumo; las concentraciones de As en ella promedian 2 μg/L (partes por 1 000 millones) en Estados Unidos, pero pueden ser > 50 μg/L (cinco veces el estándar de la EPA) en el agua de pozos privados, sobre todo en California, Nevada y Arizona. El agua de consumo en otras partes del mundo está algunas veces contaminada con cifras mucho más altas de As (en ocasiones cientos de μg/L) y se han producido envenenamientos multitudinarios (figura 67-8 en la 12a. edición del libro principal). El arsénico puede entrar al ambiente a través del uso de pesticidas que contienen As, de la minería y por la combustión de carbón. Los alimentos, en particular los mariscos, están a menudo contaminados con As. La ingestión humana diaria de arsénico es, en promedio, de 10 μg/día, casi en su totalidad de alimentos y agua.

Antes de 2003, > 90% del As usado en Estados Unidos se hallaba en preservadores en la madera tratada a presión, pero la industria maderera ha reemplazado en forma voluntaria el As con otros preservadores. Se cree que la madera tratada con As es segura, a menos que se queme. La mayor fuente de exposición laboral al As se encuentra en la producción y el uso de compuestos arsenicales orgánicos como herbicidas e insecticidas. También hay exposición al As metálico, arsina, trióxido de arsénico y arseniuro de galio en las industrias de alta tecnología, como la fabricación de circuitos de computadoras y semiconductores.

Química y modo de acción. El arsénico existe en su forma elemental y en estados trivalentes (arsenitos/ácido arsenioso) y pentavalentes (arseniatos/ácido arsénico). La arsina es un hidruro gaseoso de As trivalente que produce toxicidades distintas a las de otras formas. La toxicidad de un compuesto arsenical particular se relaciona con su tasa de eliminación del cuerpo y su capacidad de concentrarse en los tejidos. En general, la toxicidad aumenta en la secuencia siguiente: compuestos arsenicales orgánicos < As^{5+} < As^{3+} < gas arsina (AsH_3). Al igual que el mercurio, los compuestos de arsénico trivalente forman enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo. El sistema de piruvato deshidrogenasa es en particular sensible a la inhibición por parte de compuestos arsenicales trivalentes porque los dos

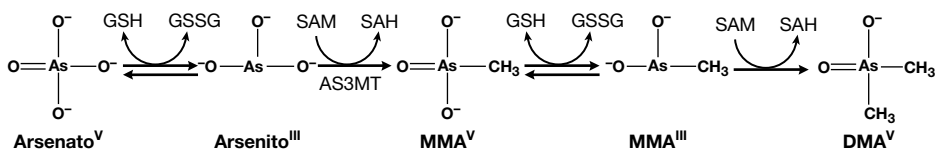


Figura 67-8 *Metabolismo de arsénico.* AS3MT, metiltransferasa arsénica; DMA^{V}, ácido dimetilarsínico; GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; MMA^{III}, ácido monometilarsenoso; MMA^{V}, ácido monometilarsónico; SAH, *S*-adenosil-L-homocisteína; SAM, *S*-adenosil-L-metionina.

grupos sulfhidrilo del ácido lipoico reaccionan con As para formar un anillo de seis miembros. El arsenato inorgánico (pentavalente) inhibe la cadena transportadora de electrones. Se cree que el arsenato sustituye de modo competitivo al fosfato durante la formación de ATP y genera un éster de arsenato inestable que se hidroliza con rapidez.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las formas poco solubles en agua, como el sulfuro de arsénico, el arseniato de plomo y el trióxido de arsénico, no se absorben bien. Los compuestos hidrosolubles de As se absorben con facilidad a partir de la inhalación y la ingestión. La absorción gastrointestinal de As disuelto en agua de consumo es > 90%. A dosis bajas, el As se distribuye con bastante uniformidad en los tejidos corporales. Las uñas y el cabello, debido a su alto contenido de sulfhidrilo, posee altas concentraciones de As. Tras una dosis aguda elevada (es decir, envenenamiento letal), el As se deposita con preferencia en el hígado y, en menor extensión, el riñón; también se observan concentraciones elevadas en músculos, corazón, bazo, páncreas, pulmones y cerebelo. El arsénico cruza sin dificultad la placenta y la barrera hematoencefálica.

El As sufre una biotransformación en seres humanos y animales (figura 67-8). Los compuestos trivalentes se pueden oxidar a compuestos pentavalentes, pero no hay evidencia de que se desmetilen los compuestos arsenicales metilados. Los seres humanos excretan concentraciones de monomentil-arsénico (MMA) mucho más altas que la mayoría de otros animales. Los compuestos arsenicales trivalentes metilados son más tóxicos que el arsenito inorgánico debido a su mayor afinidad por los grupos sulfhidrilo; ahora se considera que la formación de MMA^{III} es una vía de bioactivación. Los seres humanos eliminan los compuestos arsenicales sobre todo por la orina, aunque una parte se excreta también en heces, sudor, cabello, uñas, piel y aire exhalado. Comparado con la mayoría de otros metales tóxicos, el As se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 1 a 3 días). En humanos, el As inorgánico ingerido que sale en la orina es una mezcla de 10 a 30% de compuestos arsenicales inorgánicos, 10 a 20% de formas monometiladas y 60 a 80% de formas dimetiladas.

Efectos en la salud. Con excepción del gas de arsina, las diversas formas de As inorgánico tienen efectos tóxicos similares. El As inorgánico presenta un amplio espectro de toxicidades y se ha relacionado con efectos en cada órgano del sistema que se probó. La exposición aguda a dosis elevadas de arsénico (< 70 a 180 mg) suele ser letal. La muerte que sigue en forma inmediata al envenenamiento por As es casi siempre resultado de sus efectos en el corazón y el tubo digestivo. Algunas veces la muerte sobreviene con alguna demora como consecuencia del efecto combinado del As en múltiples órganos.

Aparato cardiovascular. La exposición aguda y crónica al As causa despolarización miocárdica, arritmias cardiacas y enfermedad cardioisquémica; éstos son efectos secundarios conocidos del trióxido de As en el tratamiento de la leucemia. La exposición crónica al As provoca enfermedad vascular periférica, cuyo más dramático ejemplo es la "enfermedad de pies negros", una alteración caracterizada por cianosis de las extremidades, en especial los pies, que progresa a gangrena. El As dilata los capilares y aumenta su permeabilidad, hasta ocasionar edema, un efecto que es con probabilidad causante de la enfermedad vascular periférica que sigue a la exposición crónica.

Piel. Los síntomas dérmicos son diagnósticos de exposición a As. Éste induce hiperqueratinización de la piel (incluida la formación de múltiples callos o verrugas), sobre todo en las palmas de las manos y las plantas de los pies. También origina áreas de hiperpigmentación alternadas con manchas de hipopigmentación. Estos síntomas se pueden observar en individuos expuestos al agua de consumo con concentraciones de As de al menos 100 μg/L y son típicos en quienes se han expuesto en forma crónica a concentraciones mucho mayores. La hiperpigmentación se puede observar después de seis meses de exposición; la hiperqueratinización toma años. Los niños son más propensos que los adultos a desarrollar estos efectos.

Tubo digestivo. La exposición aguda o subaguda a As en grandes dosis mediante ingestión provoca síntomas diversos, desde cólicos ligeros, diarrea y vómito hasta hemorragias gastrointestinales y muerte. Los síntomas gastrointestinales se deben a aumento de la permeabilidad capilar, que conduce a pérdida de líquidos. A dosis más altas, el líquido forma vesículas que se pueden reventar, lo que lleva a inflamación y necrosis de la submucosa y luego a rotura de la pared intestinal. Los síntomas gastrointestinales no se observan con la exposición crónica a menores concentraciones de As.

Sistema nervioso. El efecto neurológico más observado de la exposición aguda o subaguda a As es la neuropatía periférica que afecta a las neuronas motoras y las sensoriales. Este efecto se caracteriza por pérdida de sensación en manos y pies, a menudo seguida por debilidad muscular. La neuropatía ocurre varios días después de la exposición y puede ser reversible al cesar la exposición, aunque por lo regular la recuperación no es completa. El As puede ocasionar déficit intelectuales en niños. En pocos casos, la exposición aguda a As en altas dosis causa encefalopatía, con síntomas que pueden incluir cefalea, letargo, confusión mental, alucinaciones, convulsiones y coma.

Otras toxicidades no cancerosas. Las exposiciones agudas y crónicas a As inducen anemia y leucopenia, probablemente mediante efectos citotóxicos directos en células sanguíneas y supresión de la eritropoyesis. También puede inhibir la síntesis del hem y producir esteatosis, necrosis central y cirrosis hepática. El As puede ocasionar notables daños renales. El metal inhalado es irritante para los pulmones; ingerido, puede inducir bronquitis que, en algunos individuos, progresa a bronconeumonía. La exposición crónica al As se vincula con un mayor riesgo de diabetes.

Carcinogénesis. En regiones con grados muy elevados de As en el agua de consumo se registran tasas sustancialmente más altas de cáncer de piel, vejiga y pulmón. También hay nexos entre la exposición al As y otros cánceres, entre ellos tumores de hígado, riñón y próstata. La IARC clasifica el compuesto como "carcinógeno para humanos (grupo 1)". Las personas expuestas al As *in utero* y en la infancia temprana tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer pulmonar.

El As no daña de modo directo al DNA; más bien, se piensa que el As opera mediante cambios en la expresión génica, metilación de DNA, inhibición de la reparación de DNA, generación de estrés oxidativo o alteración de las vías de transducción de señales. En seres humanos, la exposición al As potencia la generación de tumores pulmonares (aumenta cinco veces) producidos por el humo de tabaco. La cocarcinogénesis del As puede incluir la inhibición de las proteínas que participan en la reparación por escisión de nucleótidos. El As también trastorna al sistema endocrino al afectar la actividad de varios receptores nucleares de hormonas esteroideas, incrementar la transcripción dependiente de hormonas a concentraciones muy bajas e inhibirla cuando éstas son ligeramente mayores.

Gas de arsina. El gas de arsina es una causa esporádica de envenenamientos industriales. La arsina induce una hemólisis rápida y a menudo letal, lo que probablemente es consecuencia de que la arsina se combina con hemoglobina y reacciona con O_2. Pocas horas después de la exposición, los pacientes pueden desarrollar cefalea, anorexia, vómito, parestesia, dolor abdominal, escalofrío, hemoglobinuria, bilirrubinemia y anuria. Aparece ictericia después de 24 h. La arsina induce toxicidades renales que pueden progresar a insuficiencia renal. La muerte se produce en ~ 25% de los casos de exposición a arsina.

Tratamiento. Tras la exposición aguda es necesario estabilizar al paciente e impedir cualquier absorción adicional del compuesto. Es importante el seguimiento riguroso de las cantidades de líquidos porque el As puede precipitar un choque hipovolémico letal. El tratamiento de quelación es efectivo tras una exposición de poca duración al As, pero tiene poco o ningún beneficio en individuos expuestos en forma crónica. Tras una exposición al gas de arsina, muchas veces se precisa una exsanguinotransfusión para restaurar las células sanguíneas y eliminar el As.

CADMIO. El cadmio (Cd) se usa en galvanoplastia, galvanización, plásticos, pigmentos de pinturas y baterías Ni-Cd.

Exposición. La exposición al Cd tiene lugar a través de alimentos (la ingestión diaria media se calcula en µg/día) y tabaco (un cigarrillo contiene 1 a 2 µg de Cd). Los trabadores de las industrias metalúrgicas pueden estar expuestos a elevadas concentraciones de Cd, sobre todo por inhalación.

Química y modo de acción. El Cd existe como Cd^{2+} y no sufre reacciones de oxidación-reducción. El mecanismo de toxicidad del Cd no se entiende por completo. Como el plomo y otros metales divalentes, el Cd puede reemplazar al cinc en los dominios tipo dedos de cinc de las proteínas y trastornarlos. Este metal induce la formación de ROS y produce lipoperoxidación y agotamiento de glutatión, aumenta la expresión de citocinas inflamatorias y puede alterar los efectos benéficos del óxido nítrico.

Absorción, distribución y excreción. El Cd no se absorbe bien en el tubo digestivo (1.5 a 5%), pero sí mediante inhalación (~ 10%). En su mayor parte, el Cd se distribuye primero a través del hígado y luego del riñón; ambos órganos representan 50% de la dosis absorbida. Es poco el Cd que cruza la barrera hematoencefálica o la placenta. El Cd se excreta sobre todo en la orina y posee una $t_{1/2}$ de 10 a 30 años.

Toxicidad. La toxicidad aguda del Cd se debe en particular a irritación local a lo largo de la vía de absorción. El Cd inhalado ocasiona irritación en las vías respiratorias con neumonitis temprana y grave acompañada por dolor torácico, náusea, mareo y diarrea. La toxicidad puede progresar a edema pulmonar letal. El Cd ingerido induce náusea, vómito, salivación, diarrea y cólicos abdominales; con frecuencia, el vómito y la diarrea presentan sangre. El Cd unido a la metalotioneína se desplaza al riñón, en donde puede liberarse. El efecto tóxico inicial del Cd en el riñón es un aumento de la excreción de proteínas de bajo peso molecular, sobre todo microglobulina β_2 y proteína de unión a retinol. El Cd causa también daño glomerular y disminución de la filtración. La exposición laboral crónica al Cd se vincula con un mayor riesgo de insuficiencia renal y muerte. Las concentraciones de Cd consistentes con una exposición dietética normal también pueden ocasionar toxicidad renal. Los trabajadores expuestos a inhalación de Cd por largo tiempo experimentan una atenuación de la función pulmonar. Los síntomas iniciales incluyen bronquitis y fibrosis del pulmón, que conducen a enfisema. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica eleva la mortalidad en los trabajadores expuestos al metal. Cuando se acompaña de deficiencia de vitamina D, la exposición al Cd incrementa los riesgos de fracturas y osteoporosis, quizá debido a la interferencia con la regulación renal del Ca^{2+} y fosfato.

Carcinogenicidad. La exposición laboral crónica al Cd inhalado aumenta el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. El Cd provoca aberraciones cromosómicas en los trabajadores expuestos y en las células humanas. También aumenta las mutaciones y dificulta la reparación del DNA en células humanas. El Cd sustituye al cinc en las proteínas y polimerasas que reparan el DNA y puede anular la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por escisión de base y a la polimerasa de DNA encargada de reparar los rompimientos de cadena simple. El Cd también puede alterar

las vías de señalización celular y trastorna los controles celulares de proliferación. El metal actúa asimismo como carcinógeno no genotóxico.

Tratamiento. Los pacientes expuestos a Cd inhalado pueden requerir apoyo respiratorio. Los individuos que sufren insuficiencia renal debida a envenenamiento por Cd pueden requerir trasplante. El tratamiento de quelación para envenenamiento por Cd no tiene beneficios clínicos y puede producir efectos secundarios.

CROMO. El cromo (Cr) es un metal importante en la industria empleado en varias aleaciones, en particular acero inoxidable (al menos 11% de Cr). El Cr se puede oxidar hasta múltiples estados de valencia, pero los dos de importancia biológica son la forma trivalente (Cr^{III}) y la hexavalente (Cr^{VI}). El Cr existe en la naturaleza casi de manera exclusiva en su forma trivalente, y el Cr^{III} es un metal esencial que interviene en la regulación del metabolismo de la glucosa. Se cree que al Cr^{VI} se deben los efectos tóxicos del Cr.

Exposición. La exposición al Cr en la población general ocurre en particular a través de la ingestión de alimentos, aunque también hay exposición originada en el agua de consumo y el aire. Los trabajadores se exponen al Cr durante la producción de cromatos, producción y soldadura de acero inoxidable, cromado, producción de aleaciones de ferrocromo y pigmentos de cromo e industrias de bronceado de la piel. Las más de las veces las personas se exponen a una mezcla de Cr^{III} y Cr^{VI}.

Química y modo de acción. El Cr se presenta en su estado metálico o en cualquier estado de valencia entre divalente y hexavalente. El Cr^{III} es la forma más estable y común. El Cr^{VI} es corrosivo y se reduce con facilidad a estados de valencia inferiores. Se cree que la razón primordial para las diferentes propiedades toxicológicas del Cr^{III} y el Cr^{VI} estriba en las diferencias de absorción y distribución. El Cr^{VI} se semeja al sulfato y el fosfato y puede introducirse a la célula por transportadores aniónicos y ahí sufre una serie de reducciones, hasta formar al final Cr^{III}, que produce la mayor parte de los efectos tóxicos. El Cr^{III} interactúa con facilidad en forma covalente con el DNA. El Cr^{VI} también induce estrés oxidativo y reacciones de hipersensibilidad.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las partículas más pequeñas se depositan más en los pulmones. La absorción hacia la sangre de las formas hexavalente y soluble es más elevada que las formas trivalentes o insolubles; el resto se retiene a menudo en los pulmones. Se absorbe cerca de 50 a 85% de las partículas de Cr^{VI} (< 5 μm) inhaladas. La absorción del Cr ingerido es < 10%. El Cr^{VI} cruza las membranas mediante transporte facilitado; el Cr^{III} cruza mediante difusión. El Cr^{VI} se distribuye a todos los tejidos y cruza la placenta. Las concentraciones más elevadas se obtienen en hígado, riñones y huesos. El Cr^{VI} es retenido también en los eritrocitos. La excreción ocurre sobre todo a través de la orina, con pequeñas cantidades excretadas en bilis y leche materna, y se deposita en cabello y uñas. La $t_{1/2}$ del Cr^{VI} ingerido es ~ 40 h; la $t_{1/2}$ del Cr^{III} ingerido es ~ 10 horas.

Toxicidad. La exposición aguda a dosis muy altas de Cr provoca la muerte debido a daños a múltiples órganos, en particular los riñones. La exposición crónica a bajas dosis de Cr ocasiona toxicidad en el sitio de contacto. En consecuencia, los trabajadores expuestos a Cr inhalado desarrollan síntomas de irritación pulmonar y del tracto respiratorio superior, disminución de la función pulmonar y neumonía. La exposición crónica al Cr mediante ingestión causa síntomas de irritación gastrointestinal (p. ej., úlcera bucal, diarrea, dolor abdominal, indigestión y vómito). El Cr^{VI} es un irritante dérmico y puede ocasionar ulceración o quemaduras. Algunos individuos desarrollan dermatitis alérgica tras la exposición dérmica al Cr. Los trabajadores sensibilizados al Cr también suelen desarrollar asma.

Carcinogenicidad. Los compuestos de Cr^{VI} son carcinógenos humanos conocidos (grupo 1). No hay suficiente evidencia de carcinogénesis originada por Cr metálico y Cr^{III} (grupo 3). Los trabajadores expuestos a Cr^{VI} inhalado tienen una elevada incidencia de cáncer pulmonar y nasal, y de la mortalidad derivada de ello. La exposición ambiental a Cr^{VI} en el agua de consumo incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de estómago. Hay múltiples mecanismos potenciales para la carcinogenicidad del Cr^{VI}. El Cr^{VI} se reduce a Cr^{III} dentro de la célula, con oxidación concomitante de moléculas celulares. El Cr^{III} forma un gran número de aductos covalentes de DNA, en especial en el esqueleto de fosfato. Los aductos de DNA no son muy mutagénicos y se reparan mediante escisión de nucleótidos. Se cree que el alto grado de reparación por escisión de nucleótidos que sigue a una exposición a Cr^{VI} contribuye a la carcinogénesis, ya sea al evitar la reparación de lesiones mutagénicas infligidas por otros carcinógenos o a través de la generación de roturas de cadena sencilla debidas a una reparación incompleta. El Cr también forma enlaces cruzados tóxicos entre el DNA y proteínas. La inflamación crónica debida a irritación inducida por el Cr puede promover asimismo la formación de tumores.

Tratamiento. No existen protocolos estándar para el tratamiento de envenenamiento agudo por Cr. Un enfoque que ha demostrado ser promisorio en roedores es el uso de reductores como el ascorbato, el glutatión o la *N*-acetilcisteína para reducir el Cr^{VI} a Cr^{III} después de la exposición, pero antes de la absorción, para limitar la biodisponibilidad. Estos compuestos y el EDTA también aumentan la excreción urinaria de Cr después de una dosis elevada, en particular si se administran a la brevedad. Puede ser beneficiosa la exsanguinotransfusión para eliminar el Cr del plasma y los eritrocitos.

TRATAMIENTO DE LA EXPOSICIÓN A METALES

La respuesta más importante a las exposiciones ambientales o laborales a metales es la eliminación de la fuente de exposición. También es importante estabilizar al paciente e instituir tratamiento sintomático.

El tratamiento para intoxicación aguda por metales incluye casi siempre el uso de sustancias quelantes. Un quelante es un compuesto que forma complejos estables con los metales, de manera típica como anillos de cinco o seis miembros. El quelante ideal debe tener las propiedades siguientes: *alta solubilidad en agua, resistencia a la biotransformación, capacidad de llegar a los sitios de depósito de los metales, capacidad de formar complejos estables y no tóxicos con los metales tóxicos y fácil excreción del complejo metal-quelante*. También es deseable una baja afinidad por los metales esenciales Ca y Zn porque los metales tóxicos suelen actuar al competir por la unión a las proteínas. En la figura 67-9 se muestran las estructuras de los quelantes usados más a menudo.

En casos de exposición aguda a dosis elevadas de la mayor parte de metales, el tratamiento de quelación reduce la toxicidad. Sin embargo, después de una exposición crónica, el tratamiento de quelación no muestra beneficios clínicos más allá de la mera cesación de la exposición, y en algunos casos es más dañino que benéfico. El tratamiento de quelación puede acentuar los efectos neurotóxicos de los metales pesados y se recomienda sólo para envenenamientos agudos.

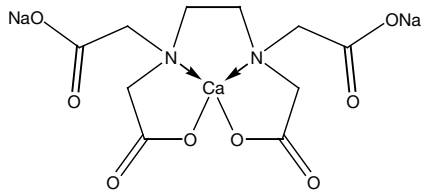
ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO (EDTA). El EDTA y sus diversas sales son quelantes efectivos de metales divalentes y trivalentes. El EDTA de calcio disódico ($CaNa_2EDTA$) es la sal de EDTA preferida para el envenenamiento por metales, siempre que el metal tenga una mayor afinidad por el EDTA que el Ca^{2+}. El $CaNa_2EDTA$ es efectivo para el tratamiento de envenenamiento agudo por plomo, sobre todo en combinación con dimercaprol, pero no es un quelante efectivo de Hg o As *in vivo*.

Química y mecanismo de acción. Los iones metálicos accesibles que tengan una mayor afinidad por el $CaNa_2EDTA$ que el Ca^{2+} son quelados, movilizados y por lo regular excretados. Como el EDTA presenta carga a un pH fisiológico, no penetra en grado significativo las células. El $CaNa_2EDTA$ moviliza varios cationes metálicos endógenos, incluidos los de Zn, Mn y Fe. Puede ser benéfica la complementación adicional con Zn tras el tratamiento de quelación. Casi siempre se utiliza de forma terapéutica el $CaNa_2EDTA$ para intoxicación aguda de plomo. El $CaNa_2EDTA$ no aporta beneficios clínicos para el tratamiento del envenenamiento crónico de plomo.

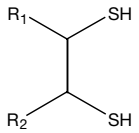
El $CaNa_2EDTA$ se encuentra disponible como edetato disódico de calcio (versenato disódico de calcio). La administración intramuscular de $CaNa_2EDTA$ aporta una buena absorción, pero es dolorosa en el sitio de inyección; en consecuencia, muchas veces se mezcla la inyección del quelante con un anestésico local o se administra por vía intravenosa. Para uso intravenoso, el $CaNa_2EDTA$ se diluye en solución de dextrosa al 5% o salina al 0.9% y se administra lentamente mediante goteo intravenoso. Se requiere una solución diluida para evitar tromboflebitis. Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad se debe establecer una adecuada producción de orina antes y durante el tratamiento con el $CaNa_2EDTA$. Sin embargo, en pacientes con encefalopatía por plomo y con presión intracraneal elevada, se debe evitar el exceso de líquidos y se recomienda la administración intramuscular de $CaNa_2EDTA$.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Se absorbe < 5% de $CaNa_2EDTA$ en el tubo digestivo. Tras la administración intravenosa, el $CaNa_2EDTA$ tiene una $t_{1/2}$ de 20 a 60 min. En la sangre, el $CaNa_2EDTA$ se encuentra sólo en el plasma; se elimina en la orina por filtración glomerular. Alterar el pH o la velocidad del flujo urinario no tiene efecto sobre la velocidad de excreción. Hay muy poca degradación metabólica de EDTA. El fármaco se distribuye sobre todo en los líquidos extracelulares; muy poco llega al líquido cefalorraquídeo (5% de la concentración del plasma).

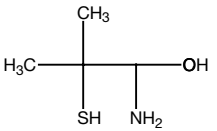
Toxicidad. La rápida administración intravenosa de Na_2EDTA causa tetania hipocalcémica. La infusión lenta (< 15 mg/min) no provoca síntomas de hipocalcemia en un individuo normal debido a la disponibilidad de depósitos extracirculatorios de Ca^{2+}. El $CaNa_2EDTA$ se puede administrar en forma intravenosa sin efectos posteriores porque el cambio de concentración del Ca^{2+} en el plasma y en todo el cuerpo es imperceptible. El efecto tóxico principal del $CaNa_2EDTA$ ocurre en el riñón, muy probablemente debido a la quelación de metales esenciales, en particular Zn, en las células tubulares proximales. Por lo general, los efectos renales tempranos son reversibles al interrumpirse el tratamiento. Otros efectos secundarios relacionados con el $CaNa_2EDTA$ incluyen malestar, fatiga, sed excesiva seguida por escalofrío y fiebre y después mialgia, cefalea frontal, anorexia, náusea ocasional y vómito y, en pocas ocasiones, aumento de la frecuencia y urgencia urinarias. El $CaNa_2EDTA$ es teratogénico en animales de laboratorio; en mujeres embarazadas se debe usar sólo bajo condiciones en las que los beneficios superan con claridad a los riesgos. Otros efectos indeseables incluyen estornudos, congestión nasal y epífora; glucosuria; anemia; dermatitis con lesiones similares a las de la deficiencia de vitamina B_6; disminución transitoria de la presión arterial sistólica y diastólica; prolongación del tiempo de protrombina, e inversión de la onda T en el electrocardiograma.



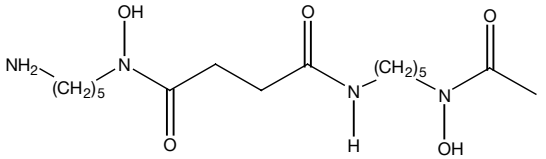
$CaNa_2EDTA$



Dimercaprol: $R_1=CH_2OH$, $R_2=H$
Succímero: $R_1=R_2=COOH$
DMPS: $R_1=CH_2SO_3H$, $R_2=H$



Penicilamina



Deferoxamina

Figura 67-9 *Estructuras de los quelantes utilizados de forma sistemática para tratar intoxicación aguda por metales.* $CaNa_2EDTA$, ácido etilendiaminotetraacético de calcio disódico; DMPS, sulfonato de sodio 2,3-dimercaptopropano.

DIMERCAPROL. El dimercaprol se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial como antídoto para la lewisita, un gas arsenical vesicante bélico; de ahí su nombre alternativo, antilewisita británica (BAL, *British anti-Lewisite*). Los compuestos arsenicales forman un anillo quelado estable y relativamente atóxico con el dimercaprol. El dimercaprol interactúa también con otros metales pesados.

Química y mecanismo de acción. Las acciones farmacológicas del dimercaprol derivan de la formación de complejos de quelación entre sus grupos sulfhidrilo y los metales. El enlace azufre-metal puede ser lábil en la orina tubular ácida, lo que puede incrementar la liberación del metal al tejido renal y aumentar la toxicidad. El régimen de dosificación debe mantener una concentración plasmática adecuada para favorecer la formación continua del complejo más estable 2:1 (BAL-metal). Sin embargo, debido a sus efectos pronunciados secundarios y dependientes de la dosis, se deben evitar las concentraciones plasmáticas excesivas. Por tanto, se debe mantener la concentración en sangre mediante dosis repetidas hasta que se excrete el metal. El dimercaprol es más benéfico cuando se administra pronto después de la exposición al metal porque es más efectivo para prevenir la inhibición de las enzimas de sulfhidrilo y menos para reactivarlas. El dimercaprol limita la toxicidad de As, Au y Hg, que forman mercapturos con los grupos sulfhidrilo celulares esenciales. También se emplea en combinación con $CaNa_2EDTA$ para tratar el envenenamiento por plomo.

Absorción, distribución, metabolismo, excreción y uso terapéutico. El dimercaprol se administra mediante inyección intramuscular profunda como solución de 100 mg/ml en aceite de cacahuate y no se debe utilizar en pacientes alérgicos a esta oleaginosa. Las concentraciones máximas en sangre se obtienen en 30 a 60 min. La $t_{1/2}$ es corta y la degradación metabólica y la excreción se completan esencialmente antes de 4 h. El dimercaprol y sus quelatos se eliminan en orina y bilis. El dimercaprol está contraindicado tras exposiciones crónicas a metales pesados porque no impide los efectos neurotóxicos y no se debe administrar en enfermos con insuficiencia hepática, salvo cuando esta alteración es efecto de envenenamiento con As.

TOxicidad. Se presentan efectos secundarios en ~ 50% de los sujetos que reciben 5 mg/kg en forma intramuscular. El dimercaprol produce una elevación inmediata de las presiones arteriales sistólica y diastólica acompañada por taquicardia, las cuales vuelven a la normalidad en 2 h. El dimercaprol también provoca ansiedad, náusea y vómito, cefalea, sensación de ardor en boca y faringe, sensación de constricción faríngea y torácica, conjuntivitis, blefaroespasmo, epífora, rinorrea, salivación, cosquilleo en las manos, sensación de ardor en el pene, sudoración, dolor abdominal y aparición de abscesos estériles dolorosos en el sitio de inyección. El complejo dimercaprol-metal se rompe

con facilidad en un medio ácido; la producción de orina alcalina protege al riñón durante el tratamiento. Los niños reaccionan en forma similar a los adultos, aunque ~ 30% también puede experimentar fiebre que desaparece al suspender el fármaco.

SUCCÍMERO. El succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) es un quelante efectivo en forma oral que es químicamente similar al dimercaprol, pero contiene dos ácidos carboxílicos que modifican el espectro de absorción, distribución y quelación del fármaco.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la absorción, el succímero se biotransforma a un disulfuro mezclado con cisteína. El succímero reduce las concentraciones de Pb en sangre y atenúa la toxicidad de éste. El quelato succímero-Pb se elimina en la orina y la bilis. La fracción eliminada en la bilis puede entrar a la circulación enterohepática. *El succímero tiene varias características favorables sobre otros compuestos quelantes*. Tiene biodisponibilidad en forma oral y, debido a su naturaleza hidrófila, no moviliza metales al cerebro ni entra en las células. Tampoco es significativamente quelante de metales esenciales como Zn, Cu y Fe. En consecuencia, el succímero posee un mejor perfil de toxicidad en relación con otros quelantes. El succímero también es efectivo como quelante de As, Cd, Hg y otros metales tóxicos.

Uso terapéutico. El succímero está aprobado para tratamiento pediátrico a concentraciones de Pb en sangre > 45 µg/100 ml. También se emplea para prescripción extraoficial en el tratamiento de adultos con envenenamiento por Pb e intoxicación por As y Hg.

Toxicidad. El succímero es mucho menos tóxico que el dimercaprol. Los efectos secundarios que se informan más a menudo son náusea, vómito, diarrea y pérdida de apetito. Se han observado elevaciones transitorias en transaminasas hepáticas con el tratamiento de succímero. En unos cuantos pacientes, la erupción cutánea obliga a descontinuar el tratamiento.

SULFONATO DE SODIO 2,3-DIMERCAPTOPROPANO (DMPS). El DMPS es otro dimercapto compuesto utilizado para la quelación de metales pesados. El DMPS no está aprobado por la FDA, pero tiene aprobación para su uso en Alemania. El DMPS está disponible en algunas farmacias y lo usan algunos médicos en Estados Unidos.

Química y modo de acción. El DMPS es un quelante efectivo en la práctica clínica de Pb, As y sobre todo Hg. Está disponible en forma oral y se excreta con rapidez, la mayor parte por los riñones. Tiene carga negativa y posee propiedades de distribución similares a las del succímero. El DMPS es menos tóxico que el dimercaprol, pero moviliza Zn y Cu y por tanto resulta más tóxico que el succímero. Hay evidencia indicativa de que el DMPS puede ser efectivo para el tratamiento de envenenamientos crónicos por metales pesados.

PENICILAMINA; TRIENTINA. La penicilamina es un fármaco quelante eficaz de Cu, Zn y Pb y promueve la excreción de estos metales en la orina.

Las propiedades quelantes de la penicilamina propician su uso en pacientes con enfermedad de Wilson (aumento de los depósitos de Cu debido a disminución de su excreción) y en intoxicaciones por metales pesados. La penicilamina es más tóxica y menos potente y selectiva de metales pesados que otros fármacos quelantes; por ello no es un tratamiento de primera línea para intoxicación aguda con Pb, Hg o As. Dado que es barato y está biodisponible en forma oral, a menudo se administra en dosis bajas después del tratamiento con $CaNa_2EDTA$ o dimercaprol para asegurar que la concentración del metal en la sangre se mantenga baja después de que el paciente abandone el hospital.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. La penicilamina se absorbe bien en el tubo digestivo (40 a 70%). La comida, los antiácidos y el hierro reducen su absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en 1 a 3 h. La penicilamina tiene una relativa estabilidad *in vivo*, comparada con su compuesto congénere no metilado, la cisteína. La biotransformación hepática es la causante principal de degradar la penicilamina y muy poco fármaco se elimina sin cambio. Los metabolitos se encuentran en orina y heces. La *N*-acetilpenicilamina es más eficaz que la penicilamina para proteger contra los efectos tóxicos del Hg, al parecer porque es más resistente al metabolismo.

Uso terapéutico. La penicilamina está disponible para administración oral. Para el tratamiento de quelación, la dosis habitual para adultos es 1 a 1.5 g/día dividida en cuatro dosis, que se administran con estómago vacío para evitar interferencia por metales que se hallen en los alimentos. La penicilamina se emplea en la enfermedad de Wilson, cistinuria y artritis reumatoide (muy poco). Para el tratamiento de la enfermedad de Wilson suelen administrarse 1 a 2 g/día, divididos en cuatro dosis. Se debe supervisar la excreción urinaria del Cu para determinar si la dosificación de penicilamina es adecuada.

Toxicidad. La penicilamina induce lesiones cutáneas, entre ellas urticaria, reacciones maculares o papulares, lesiones penfigoides, lupus eritematoso, dermatomiositis, efectos secundarios sobre el colágeno, resequedad y descama-

ción. La reactividad cruzada con la penicilina puede precipitar algunos episodios de reacciones de urticaria o maculopapulares con edema generalizado, prurito y fiebre que ocurren hasta en un tercio de los individuos que consumen penicilamina. Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, anemia aplásica y agranulocitosis, que pueden ser letales. La toxicidad renal se manifiesta en la forma de proteinuria y hematuria reversibles, pero puede progresar a síndrome nefrótico con glomerulopatía membranosa. Se han notificado unas cuantas muertes en pacientes con síndrome de Goodpasture. Aunque no es común, se ha informado disnea grave por broncoalveolitis inducida por penicilamina. Se ha inducido miastenia grave por tratamientos de larga duración. La penicilamina es un teratógeno en animales; empero, para mujeres embarazadas con enfermedad de Wilson los beneficios superan a los riesgos. Entre los efectos secundarios menos importantes se incluyen náusea, vómito, diarrea, dispepsia, anorexia y pérdida transitoria de sentidos del gusto dulce y salado. Las contraindicaciones para el tratamiento incluyen embarazo, insuficiencia renal o antecedentes de agranulocitosis o anemia aplásica inducidas por penicilamina.

Trientina. La penicilamina es el fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad de Wilson. La trientina (dihidrocloruro de trietilentetramina) es una alternativa aceptable para pacientes que no pueden tolerar la penicilamina (véase antes "Toxicidad"). La trientina es eficaz en forma oral. Las dosis diarias máximas de 2 g para adultos o 1.5 g para niños se dividen en dos a cuatro porciones y se toman con el estómago vacío. La trientina puede ocasionar ferropenia y ésta se puede tratar con series cortas de tratamiento de hierro, pero el hierro y la trientina se deben ingerir con más de 2 h de separación.

DEFEROXAMINA; DEFERASIROX; DEFERIPRONA. La deferoxamina (mesilato de deferoxamina) tiene gran afinidad por el hierro férrico (K_a = 1 031) y muy poca afinidad por el calcio (K_a = 102). Retira el Fe de la hemosiderina y la ferritina y, en menor extensión, la transferrina. La deferoxamina no elimina el Fe de la hemoglobina ni de los citocromos.

Absorción, distribución, metabolismo, excreción y uso terapéutico. La deferoxamina se absorbe poco tras su administración oral y se requiere administración parenteral. Se prefiere la vía intravenosa cuando hay toxicidad grave de Fe (concentraciones séricas de Fe > 500 μg/100 ml). El fármaco se administra de 10 a 15 mg/kg/h mediante infusión constante. Los bolos rápidos casi siempre se relacionan con hipotensión. La deferoxamina se puede aplicar por vía intramuscular en casos de toxicidad moderada (Fe en suero de 350 a 500 μg/100 ml) a una dosis de 50 mg/kg con una dosis máxima de 1 g. También puede sobrevenir hipotensión con esta vía. Para intoxicación crónica de Fe (p. ej. talasemia) se recomienda una dosis intramuscular de 0.5 a 1 g/día. La administración subcutánea continua (1 a 2 g/día) es casi tan efectiva como la intravenosa. La deferoxamina no se recomienda en la hemocromatosis primaria; la flebotomía es el tratamiento de elección. La deferoxamina también se ha usado para la quelación de aluminio en pacientes de diálisis. Este fármaco lo metabolizan enzimas plasmática y se excreta en la orina.

Toxicidad. La deferoxamina provoca diversas reacciones alérgicas, entre ellas prurito, pápulas, urticaria y anafilaxia. Otros efectos secundarios incluyen disuria, malestar abdominal, diarrea, fiebre, calambres en las piernas y taquicardia. Se han notificado casos ocasionales de formación de cataratas. La deferoxamina puede ocasionar neurotoxicidad durante tratamientos de altas dosis y larga duración; se han descrito cambios visuales y auditivos. Se ha vinculado un "síndrome pulmonar" con el tratamiento de deferoxamina en dosis elevadas (10 a 25 mg/kg/h); los síntomas que sobresalen son taquipnea, hipoxemia, fiebre y eosinofilia. Las contraindicaciones incluyen insuficiencia renal y anuria; durante el embarazo se debe utilizar deferoxamina sólo si la indicación es indudable.

DEFERASIROX. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la sobrecarga crónica de Fe en sujetos sometidos a transfusiones sanguíneas terapéuticas. Se administra por vía oral.

DEFERIPRONA. Es un quelante oral de Fe aprobado por la FDA para el tratamiento de sobrecarga de Fe en pacientes con talasemia que reciben transfusiones sanguíneas como tratamiento.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.

Apéndice I Principios de la redacción de las prescripciones médicas y cumplimiento del paciente

AQUÍ NO SE HABLA LATÍN

Al redactar las prescripciones médicas (recetas) hay que utilizar el idioma dominante del paciente. El latín ya no es el idioma internacional de la medicina, pero una serie de abreviaturas de uso común derivan de la aplicación de latín obsoleto y persisten en la redacción de las recetas. Hay que evitar utilizarlas.

Algo de latín parece estar firmemente incrustado en la práctica de la farmacia. Se dice que "Rx" es una abreviatura de la palabra en latín *recipere*, que significa "tomar" o "tomar de esta manera", como una instrucción a un farmacéutico, que precede a la "receta" del médico para preparar una medicación. La abreviatura "Sig" del latín *Signatura*, se utiliza en la receta para denotar las instrucciones para la administración del medicamento.

¿QUIÉN PUEDE PRESCRIBIR MEDICAMENTOS?

En muchos estados de la Unión Americana, otros profesionales sanitarios además del doctor en medicina y el doctor en osteopatía pueden redactar prescripciones. Los asistentes de médico acreditados (P.A.), las licenciadas en enfermería, los farmacéuticos y los psicólogos clínicos pueden recetar medicamentos en diversas circunstancias.

PROCEDIMIENTO ACTUAL

La prescripción consta de una *superscripción*, la *inscripción*, la *suscripción*, la *signa* y el *nombre y la firma de quien prescribe*, todos contenidos en una sola forma (figura AI-1).

La *superscripción* comprende fecha en que se redacta la receta; nombre, domicilio, peso y edad del paciente, y Rx (*tomar*). El cuerpo de la prescripción, o *inscripción*, contiene el nombre y la cantidad o potencia del fármaco que se va a dispensar, o el nombre y la potencia de cada componente que está incluido en la fórmula.

La *suscripción* es la instrucción al farmacéutico, que por lo general consta de una breve frase como: "dispensar 30 comprimidos". La *signa* o "*Sig*" es la instrucción para el paciente con respecto a cómo tomar la prescripción, interpretada y transpuesta en la etiqueta de la prescripción por el farmacéutico. En Estados Unidos, las recetas siempre deben redactarse en inglés. Muchos médicos continúan utilizando abreviaturas en latín, por ejemplo, "1 cápsula tid pc", será interpretado por el farmacéutico como "tomar una cápsula tres veces al día después de las comidas". Sin embargo, la utilización de abreviaturas en latín a partir de estas instrucciones sólo desconcierta la prescripción y no es conveniente. El farmacéutico siempre debe redactar el texto en inglés (o, si es apropiado, en el lenguaje del paciente). La utilización de tales abreviaturas o símbolos es una práctica que confunde; muchos errores de dispensación importantes pueden deberse al empleo de abreviaturas.

Evitar la instrucción "tomar según se indica". Tales instrucciones presuponen una comprensión por parte del paciente que puede no ser correcta, y son inadecuadas para el farmacéutico, quien debe determinar la intención del médico antes de dispensar la medicación. Las mejores instrucciones para el paciente deben incluir un recordatorio del propósito de la medicación al incluir frases como "para aliviar el dolor" o "para aliviar el prurito". La vía de administración correcta se ratifica eligiendo la primera palabra de las instrucciones. Para una formulación de dosis oral, la instrucción debe comenzar con "tomar"; para los productos de aplicación externa, la palabra "aplicar"; para los supositorios, "insertar", y para ojos, oídos o gotas nasales, "colocar" es preferible a "instilar".

INCLUIR INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y CÁLCULOS DE LA DOSIS. Se necesita el nombre y el domicilio del paciente en la orden de prescripción para garantizar que la medicación correcta va al paciente apropiado y también para la identificación y el mantenimiento de registros. En el caso de medicamentos cuya dosis implica un cálculo, los factores pertinentes al paciente, tales como peso, edad, o área de superficie corporal, también deben enumerarse en la prescripción; tanto la dosis calculada como la fórmula de administración que se utiliza, por ejemplo, "240 mg cada 8 h (40 mg/kg/día)", se ha de incluir para permitir que otro profesional de la salud verifique la dosis prescrita. Los farmacéuticos siempre deben volver a calcular las ecuaciones de administración cuando elaboren tales prescripciones. Las órdenes de medicación en hospitales y en algunos ámbitos clínicos, por ejemplo, las de antibióticos o medicamentos anticonvulsivos que a veces son difíciles de administrar en forma adecuada (p. ej., difenilhidantoinato), pueden especificar el diagnóstico del paciente y el fármaco deseado y solicitar la administración por el farmacéutico clínico.

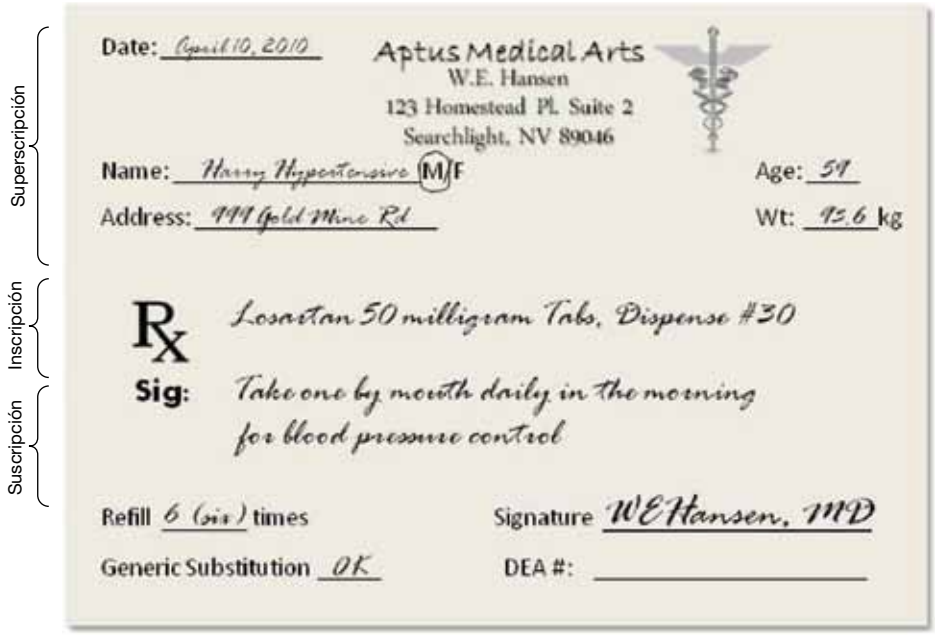


Figura AI-1 *La prescripción médica (en Estados Unidos).* La receta se debe preparar con exactitud y legibilidad para identificar al paciente, el medicamento que se va a dispensar y la vía de administración del mismo. Se evitan abreviaturas y latín. Se sugiere incluir el propósito terapéutico en la suscripción (p. ej., *"para control de la presión arterial"*) a fin de evitar errores en la dispensación. Por ejemplo, la utilización de losartán *para el tratamiento de la hipertensión* puede precisar 100 mg/día (1.4 mg/kg/día), en tanto que *para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva,* la dosis de este antagonista de receptor de angiotensina II por lo general no debe superar los 50 mg/día. El incluir dicho propósito también ayuda a los pacientes a organizar y comprender sus medicamentos. El incluir el peso del paciente en la receta puede ser útil para evitar errores de administración, sobre todo cuando se administran medicamentos a los niños.

LOS PROCEDIMIENTOS DE PRESCRIPCIÓN APROPIADOS PUEDEN AYUDAR A EVITAR LOS EPISODIOS DE EFECTOS ADVERSOS. El Instituto de Medicina (IOM) estima que el número anual de errores médicos en Estados Unidos que produce el fallecimiento de los pacientes es entre 44 000 y 98 000. Se presentan episodios adversos en casi 3% de las hospitalizaciones. Los procedimientos adecuados (cuadro AI-1) pueden disminuir tales episodios.

USO APROPIADO DE LAS RECETAS

Todas las recetas deben estar escritas con tinta; este procedimiento es obligatorio para las recetas del esquema II según el Acta de Sustancias Controladas (CSA) de Estados Unidos en 1970. Normalmente se imprimen espacios en blanco en los talonarios de recetas con un encabezamiento que señala el nombre del médico y la dirección y el número telefónico del lugar donde ejerce (figura AI-1). Al utilizar los espacios en blanco de una institución que no contienen información del médico, el médico siempre debe imprimir su nombre y su número telefónico en la parte frontal de la prescripción para facilitar la comunicación con otros profesionales sanitarios si surgen dudas. La ley en Estados Unidos obliga a que las prescripciones para sustancias controladas incluyan nombre, domicilio y número de registro del médico en la Drug Enforcement Administration (DEA).

La fecha de la receta es una parte importante de registro médico del paciente y puede ayudar al farmacéutico a reconocer posibles problemas. Por ejemplo, cuando se receta un opioide para tratar el dolor debido a una lesión, y se presenta la prescripción a un farmacéutico dos semanas después de su emisión, el fármaco puede ya no estar indicado. La conducta de cumplimiento también puede estimarse utilizando las fechas en que se surtió una receta y se volvió a surtir. La CSA exige que todas las recetas de sustancias controladas (cuadro AI-1) tengan la fecha y la firma del día en que se emitió y prohíbe surtir o resurtir recetas de sustancias de los esquemas III y IV después de seis meses de su fecha de emisión. Al redactar la receta original, el médico debe designar el número de veces que se permitirá surtir la receta. Para los medicamentos de mantenimiento que no tienen potencial de abuso, es aceptable redactar el abastecimiento para un mes y poner una marca en la forma de prescripción para el número de veces que se dispensarán durante un periodo suficiente para abastecer al paciente de la medicación hasta la siguiente consulta médica programada. No es adecuada una declaración como "volver a surtir prn" (volver a surtir según sea necesario), ya que

Cuadro AI-1

Prácticas de prescripción para evitar efectos farmacológicos adversos por medicamentos.

- Escribir todas las recetas de manera legible utilizando mediciones métricas de peso y volumen.
- Incluir edad y peso del paciente en la receta, cuando sea apropiado, de manera que se pueda verificar la dosis.
- Utilizar numerales arábigos (decimales) en vez de numerales romanos (p. ej., ¿"IL-II" significa "IL-11" o "IL-2"?); en algunos casos, es preferible deletrear los numerales.
- Utilizar ceros a la izquierda (0.125 miligramos, no .125 miligramos); nunca utilizar ceros de decimales a la derecha (5 miligramos, no 5.0 miligramos).
- Evitar abreviar nombres de fármacos; las abreviaturas pueden dar origen a una mala interpretación.
- Evitar abreviar las instrucciones para la administración de medicamentos; escribir con claridad las instrucciones en el idioma correspondiente.
- Tener presente las posibilidades de confusión en los nombres de medicamentos. Algunos nombres de medicamentos suenan igual cuando se pronuncian y pueden verse igual cuando se deletrean. El Programa de Notificación de Errores de Medicación de la Convención de Farmacopea de Estados Unidos mantiene una lista actual de 750 nombres de fármacos que se pueden confundir (www.usp.org). Los nombres de fármacos alterados pueden ser muy problemáticos cuando se envían recetas verbales a los farmacéuticos u otros profesionales de la salud.
- Proporcionar el diagnóstico del paciente en la receta para evitar errores de dispensación basados en nombres de fármacos que suenan y se ven igual. Por ejemplo, una receta para la administración de sulfato de magnesio no se debe abreviar "MS", ya que esto puede originar la administración de sulfato de morfina. El incluir el propósito terapéutico o el diagnóstico del paciente puede evitar este error.
- Escribir con claridad. Tanto el médico como el farmacéutico comparten la responsabilidad de evitar efectos adversos de fármacos al redactar con claridad las recetas (¡cuando hay dudas, hay que escribirlo!) y cuestionar la intensión cuando una orden sea ambigua (¡cuando hay duda, verificarlo!). Los farmacéuticos deben aclarar sus inquietudes con los médicos que recetan, no con los pacientes.
- Pensar.
- Volver a pensar.

podría permitir al paciente utilizar incorrectamente el fármaco u omitir las consultas médicas. Si no son convenientes los reabastecimientos, se debe escribir "*cero*" (no "0") en el espacio para surtir de nuevo, a fin de evitar alteraciones de la intención de quien prescribe. Más adelante se describen los reabastecimientos de sustancias controladas, en "Reabastecimientos" bajo el apartado de "Sustancias controladas".

La inquietud en torno al costo creciente de la atención a la salud ha favorecido que dispensen los fármacos genéricos. Un fármaco se denomina por su nombre genérico (en la Unión Americana éste es el nombre adoptado en Estados Unidos o USAN) o el nombre de patente del fabricante, llamado *patente* o *nombre de marca.* En casi todos los estados de la Unión Americana, los farmacéuticos tienen la autoridad para dispensar fármacos genéricos en vez de los medicamentos de patente. El médico puede pedir que el farmacéutico no sustituya un genérico por un medicamento de patente indicando esto en la prescripción ("no sustituir"), aunque por lo general es innecesario ya que la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos exige que los medicamentos genéricos cumplan las mismas normas de bioequivalencia que sus contrapartes de patente. En algunas jurisdicciones, las recetas pueden no surtirse con una sustitución genérica a menos que específicamente se permita en la receta. Las ocasiones en que no es conveniente la sustitución con medicamentos genéricos se limitan a productos con sistemas de liberación especializados e índices terapéuticos estrechos, o cuando la sustitución puede conllevar una confusión considerable por parte del paciente y la posibilidad de incumplimiento.

SELECCIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO FARMACÉUTICO DISPENSADO

La selección inadecuada de fármacos por los médicos representa un problema en la prescripción. Los médicos deben basarse en fuentes no sesgadas al buscar información sobre fármacos que influya en sus hábitos de prescripción. La utilización de la literatura médica original garantiza la instrucción del mejor criterio de quien prescribe. Se debe señalar claramente la cantidad de fármaco que se va a dispensar y debe ser sólo la que necesite el paciente. Nunca se debe dispensar cantidades excesivas, pues esto no sólo es costoso para el paciente sino que puede dar como resultado la acumulación de medicamento, lo que puede originar daño al paciente o a sus familiares si se utiliza en forma inadecuada. *Es mejor requerir varios reabastecimientos de una receta que prescribir y dispensar más de lo necesario de una vez.*

LA PRESCRIPCIÓN COMO UNA MERCANCÍA

Quienes prescriben deben tener presente que los pacientes pueden acudir a su médico para "obtener" una receta. Los médicos deben enseñar a sus pacientes la importancia de considerar los medicamentos como se deben utilizar sólo cuando realmente sea necesario y que el conservar un medicamento específico cuando su estado es estable es preferible a buscar la medicación más nueva disponible. El *Federal Food and Drug Administration Act* permite utilizar

publicidad impresa y televisiva de los fármacos de prescripción. La ley exige que toda la publicidad de los medicamentos contenga (entre otras cosas) información resumida en relación con efectos secundarios, contraindicaciones y eficacia. Las ventajas de estos tipos de publicidad directa al consumidor (DTC) son debatidas. La publicidad de medicamentos éticos ha alertado a los consumidores con respecto a la existencia de nuevos medicamentos y los trastornos que tratan pero también ha aumentado la demanda del consumidor por fármacos. Esta demanda ha aumentado el número de recetas dispensadas (aumentando las utilidades de las ventas) y ha contribuido a los costos farmacéuticos más altos generados por seguros de salud, gobierno y consumidores. Ante la demanda creciente de medicamentos de marca específicos impulsada por la publicidad, los médicos y los farmacéuticos deben asesorar a los pacientes de manera eficaz y brindarles información basada en evidencia sobre los medicamentos.

SUSTANCIAS CONTROLADAS

En Estados Unidos la DEA en el Departamento de Justicia es responsable de hacer cumplir la CSA federal. La DEA regula cada paso del manejo de sustancias controladas desde su producción hasta su dispensación (21 U.S.C. § 811). La ley prevé un sistema cuyo propósito es evitar la desviación de sustancias controladas de sus usos legítimos. Las sustancias que corresponden a la jurisdicción de CSA se dividen en cinco esquemas (cuadro AI-2); los estados individuales pueden tener esquemas adicionales. Los médicos deben estar autorizados para prescribir sustancias controladas por la jurisdicción en la cual se han licenciado, y deben estar registrados en la DEA o estar exentos de registro según lo define la CSA. El número de certificado de registro debe señalarse en todas las recetas de las sustancias controladas. Por lo general, el enjuiciamiento y los castigos penales por mal uso dependen del esquema de una sustancia y de la cantidad del fármaco en cuestión.

Cuadro AI-2

Esquemas de sustancias controladas.

Esquema I (ejemplos: heroína, metilén dioximetanfetamina, dietilamida de ácido lisérgico, mescalina y todas las sales e isómeros derivados de ellas):

1. Alto potencial de abuso.
2. En Estados Unidos no tienen utilización médica aceptada o carecen de tolerabilidad aceptada para utilizarse. Se puede utilizar con fines de investigación mediante registro apropiado de los individuos.

Esquema II (ejemplos: morfina, oxicodona, fentanilo, meperidina, dextrometanfetamina, cocaína, amobarbital):

1. Alto potencial de abuso.
2. Tiene una aplicación médica actualmente aceptada en Estados Unidos.
3. El abuso de sustancias puede originar dependencia psicológica o física grave.

Esquema III (ejemplos: corticoesteroides anabólicos, nalorfina, ketamina, determinadas sustancias del esquema II en supositorios, mezclas o cantidades limitadas por unidad de dosis):

1. El potencial de abuso es menor que el de sustancias del esquema I o el esquema II.
2. En la actualidad tienen una aplicación médica aceptada en Estados Unidos.
3. El abuso de sustancias puede originar una dependencia física moderada a baja o una dependencia psicológica elevada.

Esquema IV (ejemplos: alprazolam, fenobarbital, meprobamato, modafinilo):

1. Potencial de abuso menor que el de sustancias del esquema III.
2. En la actualidad tienen una aplicación médica aceptada en Estados Unidos.
3. El abuso de la sustancia puede originar una dependencia física o psicológica limitada en relación con sustancias del esquema III.

Esquema V (ejemplos: buprenorfina, productos que contienen una dosis baja de un opioide más un componente no narcótico como jarabe contra la tos con codeína[a] y guaifenesina, comprimidos antidiarreicos con difenoxilato y atropina):

1. Bajo potencial de abuso en relación con el esquema IV.
2. Tienen una aplicación médica actualmente aceptada en Estados Unidos.
3. Algunos productos del esquema V pueden venderse en cantidades limitadas sin una receta a discreción del farmacéutico; sin embargo, si un médico desea que un paciente reciba uno de estos productos, es preferible proporcionar una receta.

[a] Aunque la codeína es un fármaco del esquema II, su dosificación en jarabes contra la tos se considera lo suficientemente baja para permitir su clasificación como sustancias del esquema V.

Los organismos estatales pueden imponer regulaciones adicionales, como el exigir que las recetas de sustancias controladas se impriman por triplicado o talonarios de recetas emitidos por el estado, o restricción al uso de una clase específica de fármacos para indicaciones específicas. En algunos estados de la Unión Americana, como California, se ha clasificado a la marihuana, clasificada por la FDA como una sustancia del esquema I, en una categoría especial al legalizar su posesión y venta para uso médico. De acuerdo con las leyes de California sobre la marihuana médica, los pacientes y quienes los atienden están exentos de enjuiciamiento por el estado de California, no obstante que esto se contraponga a la ley federal. Esta diferencia legal de opinión entre la ley estatal y federal es fuente de considerable controversia. Por lo general, la ley más estricta toma precedencia, sea federal, estatal o local.

RECETAS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS. Para que sea válida, una receta de una sustancia controlada debe ser emitida para un *propósito médico legítimo* por un *médico individual* que actúa en el *curso habitual de su ejercicio profesional.* Una receta que no cumpla estos criterios, no se considera una prescripción legítima dentro del significado de la ley y por tanto no protege al médico que la emitió o al farmacéutico que la dispensó. Casi en todos los estados se prohíbe a los médicos que se prescriban a sí mismos sustancias controladas; es prudente cumplir con este reglamento aun cuando no esté obligado por la ley.

EJECUCIÓN DE LA RECETA. Las recetas de sustancias controladas deben tener fecha y estar firmadas el día de su emisión y deben portar el nombre completo y la dirección del paciente e impresos el nombre, la dirección y la clave del médico ante la DEA y deberá firmarse en la forma en que se firmaría un documento legal. Casi en todos los estados de la Unión Americana no se permiten recetas preimpresas y por ley federal se prohíben las recetas en blanco prefirmadas. Cuando no se permiten recetas orales (esquema II), la receta debe redactarse con tinta o a máquina. La receta puede ser preparada por un miembro del personal del médico, pero quien la prescribe es responsable de la firma y de cualquier error que pueda contener.

RECETAS VERBALES. Para las recetas de medicamentos de los esquemas III, IV y V, el médico puede llamar por teléfono a una farmacia, de la misma forma que una receta para una sustancia no controlada, aunque conviene a un médico mantener privada su clave de DEA en la medida de lo posible (véase "Prevención de la desviación"). El médico puede llamar a una farmacia para recetas de fármacos del esquema II sólo en situaciones de *urgencia*:

- Es necesaria su administración inmediata.
- No se dispone de un tratamiento alternativo apropiado.
- No es razonablemente posible que el médico proporcione una receta por escrito antes de dispensar el medicamento.

En el caso de una receta de urgencia, la cantidad se debe limitar a la adecuada para tratar al paciente durante el periodo de urgencia y el médico debe tener redactada una receta dirigida a la farmacia para la urgencia al cabo de 72 h. Si se envía por correo, la receta debe tener el matasellos al cabo de 72 h. El farmacéutico debe notificar a la DEA si no se recibe esta receta.

PREVENCIÓN DE LA DESVIACIÓN. Las recetas en blanco a menudo son robadas y se utilizan para mantener el abuso de sustancias controladas. Con el propósito de evitar este tipo de desviación, deben protegerse los talonarios de recetas. Una receta en blanco nunca debe firmarse de antemano por un miembro del personal para llenarla más adelante. Asimismo, se ha de almacenar un mínimo número de talonarios y se deben mantener en un lugar cerrado y seguro. Si falta un talonario o una receta, se ha de informar de inmediato a las autoridades locales y a las farmacias.

Otro método empleado por quien busca drogas es alterar la carátula de una receta válida para aumentar el número de unidades o de veces que se surte una receta. Al deletrear el número de unidades y de veces que se autoriza surtir una receta en vez de poner números, el médico básicamente elimina esta opción para la desviación del fármaco. Las sustancias controladas no se deben prescribir en cantidades excesivas o por periodos prolongados, ya que la persistencia de la adicción de un paciente no es un propósito médico legítimo.

NORMAS Y CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS

La U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., es una organización no gubernamental que difunde normas autorizadas e información sobre medicamentos y otros dispositivos técnicos para la atención a la salud. Esta organización es sede de la Farmacopea de Estados Unidos (USP), que, junto con la FDA, la industria farmacéutica y los profesionales relacionados con la salud, establecen las normas autorizadas sobre los fármacos. El cumplimiento de estas normas es supervisado por la FDA y los gobiernos de otros países y se reconocen en todo el mundo. Se publican monografías de fármacos en la USP/Cuadro Básico Nacional (USP-NF), el compendio oficial de normas de fármacos que organiza los fármacos en categorías basadas en acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas. La USP también proporciona normas de referencia química para llevar a cabo las pruebas especificadas en USP-NF. Por ejemplo, un fármaco que se va a producir y etiquetar en unidades debe cumplir con la norma de USP para las unidades de ese compuesto. Tales normas son esenciales para compuestos que tienen actividad biológica, como la insulina.

La USP también es sede del *Diccionario de USP de Nombres Adoptados en Estados Unidos (USAN)* y *Nombres de Fármacos Internacionales*. Este compendio es reconocido en toda la industria sanitaria como el diccionario actualizado sobre fármacos. Los epígrafes comprenden uno o más de los siguientes nombres adoptados en Estados Unidos, nombres de fármacos oficiales para el *Cuadro Básico Nacional* (NF), nombres oficiales utilizados con anterioridad, nombres internacionales que no son de Marca, Nombres Británicos Aprobados, Nombres Japoneses Aceptados, nombres comerciales y otros sinónimos. Además de los nombres, los registros en este documento contienen otra información de sustancias como el Servicio de Resumen Químico (CAS), el número de registro (RN), la fórmula molecular, el peso molecular, la categoría farmacológica o terapéutica, el laboratorio productor del medicamento, la información de referencia y el esquema de la estructura, si se cuenta con el mismo. La USP mantiene una página Web electrónica a la cual se puede obtener acceso para consultar nombres de fármacos útiles, clasificación e información sobre normas (www.usp.org).

En Estados Unidos, los productos de fármacos también están codificados bajo el *National Drug Code* (NDC). En este país el NDC sirve de identificador general del producto para fármacos que se utilizan en seres humanos. La edición actual del Directorio del *National Drug Code* está limitada a los medicamentos éticos y a algunos productos de venta sin receta. A cada producto farmacológico enumerado bajo la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* se le asigna un número único de 10 dígitos y tres segmentos. Este número, conocido como el número de NDC, identifica al comercializador y productor, producto y tamaño del envase. El código del productor/comercializador es asignado por la FDA. El segundo segmento, el código de producto, identifica una potencia específica, forma de administración y formulación para una compañía farmacéutica específica. El tercer segmento, el código de la presentación, identifica los tamaños de la presentación. Tanto el producto como los códigos de presentación son asignados por el laboratorio productor. Además de la clasificación de los fármacos por categoría terapéutica, los medicamentos también se agrupan según el esquema de control. En el cuadro AI-2 se enumera el esquema de fármacos en Estados Unidos y se describe bajo "Sustancias controladas".

La FDA también clasifica los fármacos que se pueden utilizar en mujeres embarazadas. Estas categorías son similares a las que se utilizan en otros países y proporcionan guías basadas en los conocimientos científicos disponibles. Las categorías fluctúan desde la A hasta la X, en orden creciente de interés:

Categoría A en el embarazo: estudios adecuados y bien controlados no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (y no hay indicios de riesgo en los trimestres subsiguientes). Debido a las características evidentes del riesgo relacionado con el empleo de medicamentos durante la gestación, la FDA exige una serie de datos de gran calidad sobre un fármaco antes que se pueda considerar de la categoría A en el embarazo.

Categoría B en el embarazo: estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo para el feto y no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un riesgo para el feto en algún trimestre.

Categoría C en el embarazo: los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso sobre el feto y no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar la utilización del fármaco en las mujeres embarazadas pese a los riesgos potenciales.

Categoría D en el embarazo: hay datos positivos de riesgo fetal humano basado en los datos de reacciones adversas de experiencias de investigación o de comercialización o de estudios en seres humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar la utilización del fármaco en mujeres embarazadas pese a los riesgos potenciales.

Categoría X en el embarazo: los estudios en animales o en seres humanos han demostrado anomalías fetales o hay pruebas positivas de riesgo fetal humano basado en datos de reacciones adversas de experiencia de investigación o de comercialización, y los riesgos implícitos al uso del fármaco en mujeres embarazadas claramente superan las ventajas potenciales.

Los médicos deben considerar que las categorías en el embarazo por sí solas proporcionan escasa guía al médico que trata a las mujeres embarazadas. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como el captopril producen toxicidad durante el desarrollo (categoría X) sólo después del primer trimestre. La principal responsabilidad de los médicos sigue siendo el tratamiento de la paciente embarazada. Sin embargo, también ha de tomarse en cuenta el riesgo de no administrar un tratamiento a la madre debido a los posibles riesgos para el feto.

Los fármacos también se agrupan por su potencial para el mal uso bajo las clasificaciones legales británicas y de las Naciones Unidas como clase A, B o C. Las clases están relacionadas con penalidades legales máximas en orden descendente de gravedad, desde A hasta C.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

El cumplimiento del tratamiento prescrito es el grado en el cual el paciente sigue un esquema prescrito por un profesional de la atención a la salud. El paciente es el elemento final y más importante que determina cuán eficaz será un esquema terapéutico y debe ser un participante activo que tiene un interés manifiesto en su eficacia. Cualquiera que sea el término que se utilice (*cumplimiento*, *apego terapéutico* o *concordancia*) los médicos deben promover una interacción colaborativa entre el médico y el paciente en la cual cada uno aporte la experiencia que ayude a determinar el curso del tratamiento. Las creencias en la calidad de vida que tiene el paciente pueden ser diferentes de los objetivos terapéuticos del médico, y el paciente será quien tenga la última palabra cada vez que exista un conflicto no resuelto.

Se han identificado centenares de variables que pueden influir en la conducta de cumplimiento. Algunas de las citadas con mayor frecuencia son las que se describen aquí, con algunas recomendaciones para mejorar el cumplimiento, aunque ninguna proporciona un apego de 100% (cuadro AI-3).

La falta de cumplimiento puede manifestarse en la farmacoterapia como errores intencionales o accidentales en la administración o en el esquema posológico, uso excesivo, uso insuficiente, suspensión prematura del tratamiento o el no haber surtido una receta; pueden ocurrir fracasos terapéuticos. La falta de cumplimiento siempre se debe considerar en la valoración de las causas potenciales de una respuesta incongruente o inexistente al tratamiento. La frecuencia comunicada de incumplimiento del paciente por lo general es del orden de 30 a 60%; la tasa de los esquemas a largo plazo es de casi 50 por ciento.

LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La satisfacción del paciente con el médico tiene una repercusión importante en la conducta de cumplimiento. Los pacientes tienen más probabilidades de seguir las instrucciones y recomendaciones cuando se satisfacen sus expectativas para la relación médico-paciente y para su tratamiento. Tales expectativas comprenden no sólo la competencia clínica sino también la interpersonal; por consiguiente, es esencial cultivar las habilidades interpersonales y de comunicación satisfactorias.

Al decidirse sobre un esquema de tratamiento, puede ser útil comentar los hábitos de un paciente y sus rutinas diarias así como las opciones terapéuticas. Esta información puede señalar claves para recordar. Una falta de información sobre el estilo de vida de un paciente puede dar origen a situaciones como el hecho de que se prescriba un medicamento para tomarse con las comidas tres veces al día a un paciente que sólo come dos veces al día o un medicamento que se debe tomar cada mañana a un paciente que trabaja por la noche y duerme durante el día. Raras veces hay sólo una opción de tratamiento para un determinado problema y puede ser mejor prescribir un esquema adecuado que el paciente cumpla en vez de un esquema ideal que no cumplirá. Debe hacerse todo lo posible por resolver cualquier conflicto que pueda dificultar el cumplimiento en colaboración.

Cuadro AI-3

Recomendaciones para mejorar el cumplimiento terapéutico por el paciente.

Proporcionar comunicaciones respetuosas; preguntarle al paciente cómo toma la medicina.
Establecer una relación colaborativa satisfactoria entre el médico y el paciente; fomentar la participación del farmacéutico.
Proporcionar y alentar el uso de asesoría para la medicación.
Dar instrucciones claras y precisas proporcionando primero la información más importante.
Brindar apoyo a las instrucciones orales con información por escrito fácil de leer.
Simplificar cuando sea posible.
Utilizar las ayudas mecánicas para el cumplimiento según sean necesarias (cajas o bandejas de píldoras con secciones, envase que facilite el cumplimiento, códigos de color).
Utilizar una forma de administración óptima y esquema para cada paciente individual.
Valorar la cultura, el lenguaje y la comprensión por parte del paciente y modificar la asesoría educativa si es necesario. Hay que tener presente el aspecto cultural. Para mejorar el cumplimiento, no hay que basarse sólo en el propio conocimiento de la enfermedad por el paciente.
Encontrar soluciones cuando se presentan discapacidades físicas o sensitivas (utilizar tapas no cerradas en los frascos, utilizar tipografía de gran tamaño en las etiquetas y el material escrito, colocar marcas con cintas en las jeringas).
Alistar el apoyo y ayuda de familiares y cuidadores.
Utilizar técnicas conductuales como establecer metas, vigilancia, reestructuración cognitiva, capacitación para obtener destrezas, contratos y reforzamiento positivo.

LOS PACIENTES Y SUS CREENCIAS

Los pacientes tienden a cumplir más el tratamiento cuando *perciben* que son susceptibles a la enfermedad, que la enfermedad puede tener una repercusión negativa importante, que el tratamiento será eficaz y que las ventajas superan los costos, y cuando creen en su propia eficacia para llevar a cabo el tratamiento. La gravedad *real* y la susceptibilidad a una enfermedad no necesariamente son un problema, sino más bien, la percepción de la gravedad por parte del paciente afecta el cumplimiento. Las creencias de los pacientes pueden inducirlos a modificar deliberadamente su tratamiento, sea por conveniencia, por experimentos personales, por un deseo de apartarse del rol de enfermos, o como un medio para ejercitar una sensación de control en torno a su situación, o por otros motivos. Esto respalda la necesidad de una comunicación excelente y una buena relación médico-paciente para facilitar que se brinde un aleccionamiento adicional o correctivo cuando las creencias señalarían un cumplimiento deficiente como resultado.

Los farmacéuticos tienen una responsabilidad legal y profesional de ofrecer asesoría sobre la medicación y pueden instruir y apoyar a los pacientes al analizar los medicamentos prescritos y su uso. Dado que a menudo ven al paciente con más frecuencia que el médico, los farmacéuticos que se toman el tiempo para preguntar sobre el tratamiento de un paciente pueden ayudar a identificar los problemas de cumplimiento y otros más, instruir al paciente y notificar al médico si es lo apropiado. De hecho, los datos del Proyecto de Asheville indican que un programa de gestión de la medicación basado en el farmacéutico proporciona ventajas importantes con respecto a cumplimiento, resultados en la salud y costo.

Los pacientes ancianos a menudo presentan una serie de obstáculos al cumplimiento en relación con su edad: mayor pérdida de la memoria y confusión; alteraciones de la distribución del fármaco y mayor sensibilidad a los efectos de algunos fármacos; menos apoyo social y económico; menos destreza, movilidad o capacidades sensitivas, y la utilización de un mayor número de fármacos concomitantes (tanto éticos como de venta sin receta) cuyos efectos tóxicos e interacciones pueden causar una disminución del estado de alerta o efectos secundarios intolerables. Hay fármacos que son inadecuados para recetarse a los pacientes ancianos y algunos que pueden afectar de manera adversa al cumplimiento. Pese a estos obstáculos, los datos no muestran que los pacientes ancianos en general sean significativamente menos cumplidos que cualquier otro grupo de edad. Los médicos deben tener cuidado en seleccionar los fármacos para los ancianos. Los farmacéuticos deben prestar especial atención al asesoramiento minucioso y compasivo de pacientes ancianos y deben ayudarlos a encontrar soluciones prácticas cuando se observen problemas, como la polifarmacia.

EL TRATAMIENTO

La mayor complejidad y duración del tratamiento tal vez sean los obstáculos mejor documentados para el cumplimiento. El paciente a quien se recetan múltiples fármacos para una determinada enfermedad o que tiene múltiples enfermedades que precisan farmacoterapia tendrá más riesgo de incumplimiento, lo mismo que aquel cuya enfermedad es crónica. La frecuencia de administración de medicamentos individuales también puede afectar la conducta de cumplimiento. Es conveniente la simplificación, siempre que sea posible y adecuada.

Los efectos secundarios pueden volver menos factible el cumplimiento, como en el caso de los pacientes cuyos medicamentos causan confusión u otros estados mentales alterados. Los efectos secundarios desagradables de los medicamentos pueden influir en el cumplimiento en algunos enfermos pero no necesariamente se pueden prever, sobre todo si las creencias del paciente u otros factores positivos tienden a reforzar el cumplimiento del esquema. Un efecto secundario que es intolerable para una persona puede ser de inquietud menor para otra. El costo del fármaco puede tener una enorme repercusión para los pacientes con recursos económicos limitados, y deben considerarlo los médicos. Los teléfonos móviles y las tabletas que tienen aplicaciones de cuadros básicos de medicamentos pueden proporcionar los costos de éstos, lo mismo que los médicos que están familiarizados con el plan de seguros del paciente. Los sistemas de teléfonos móviles pueden proporcionar recordatorios y guardar información sobre la respuesta del paciente; éstos se utilizan cada vez más y se han vuelto más populares conforme los pacientes y los médicos disponen de los recursos tecnológicos.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Ha iniciado la era de la prescripción electrónica. Las recetas computarizadas eliminan algunas de las características subjetivas de la prescripción. Por consiguiente, si se ingresa la información apropiada en forma correcta en el sistema electrónico, se pueden reducir los errores de medicación como la escritura a mano ilegible, la dosis incorrecta, la medicación incorrecta para el trastorno médico y las interacciones farmacológicas, ya que cada receta se puede enlazar a bases de datos de fármacos de gran calidad que verifican que la información sobre la prescripción es la apropiada para el paciente (p. ej., edad, peso corporal, género sexual, estado, valores de laboratorio, enfermedad que se está tratando, medicamentos concomitantes) y que las advertencias conocidas y posibles problemas sean llevados a la atención del médico, el farmacéutico y el paciente. Tales sistemas no se deben utilizar para reemplazar la atención personal al paciente por el personal de atención a la salud, sino como una medida complementaria que proporcione una atención segura de gran calidad y eficiente.

Véase Goodman & Gilman: ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com

Índice

NOTA: Los números de página seguidos por las letras *f* o *c* indican figuras o cuadros respectivamente.

A

α-Hidroxiácidos, 1198
AAADC. *Véase* Aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC)
Abacavir, 1058*c*, 1060-1061
  polimorfismos y la respuesta a, 116*c*
Abarelix, 1153*c*
Abatacept, 644*c*, 661
Abciximab, 479, 570, 571
Abstinencia, síndrome, 411-419
Acamprosato, 406*c*, 406
Acarbosa, 810, 812*c*
Ácaros, 1192
Acatisia, 270*c*
  antipsicóticos, 271
ACE. *Véase* Angiotensina, enzima convertidora (ACE)
Acebutolol, 98*c*, 208
Aceite mineral, emoliente de las heces, 856
Acenocumarol, 565
Acetaldehído, 399
Acetato de glatiramer, 667*c*
Acetato de megestrol, 1083*c*, 1145
Acetazolamida, 379, 427, 429*c*, 685
Acetilación, 90*c*
Acetilcolina (ACh), 118, 127-128, 147*f*, 148*c*, 157*f*
  interacción con receptores nicotínicos/muscarínicos, 237
  proteína de unión a, 166*f*
  uso oftálmico, 1163*c*
  VIP, 142
Acetilcolina, receptores muscarínicos para
  agonistas, 147, 148
  antagonistas, 148-153, 661, 1163*c*
    atropina, 148*c*
    efectos secundarios, 149
    usos terapéuticos, 148, 148*c*, 385, 1163*c*
  ocular, 1159*c*
  potencia de antidepresivos, 257*c*
  potencia de antipsicóticos, 267*c*
  SNC, 238*c*
  subtipos, 130, 131*c*-132*c*, 237
Acetilcolinesterasa (AChE), 127, 128, 156
  inhibidores, 144*c*, 156-165
    bradicinina, 595
    enfermedad de Alzheimer, 391, 393*c*
    mecanismos de acción, 157*f*
    propiedades farmacológicas, 160-161
    uso oftálmico, 1163*c*
ACh. *Véase* Acetilcolina (ACh)
AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE)
Aciclovir, 1032-1033, 1035*c*, 1036*f*, 1167*c*
Ácido
  aminobenzoico, 98*c*
  aminocapropico, 568
  aminolevulínico, 1189
  aminosalicílico, 98*c*
  araquidónico (AA), 243, 610, 611*f*
  azelaico, 1201
  caínico, 234*f*
  clavulánico, 967
  etacrínico, 431*c*
  etilendiaminotetraacético (EDTA), 1233
  fíbrico, derivados (fibratos), 590-591
    metabolismo de fármacos, 87, 90*c*, 100*c*, 101
  fufenámico, 639*c*
  lisérgico, dietilamida (LSD), 219, 419
  mefenámico, 639*c*, 641-643
  para-aminobenzoico, 936*f*
  para-aminosalicílico (PAS), 1009
  propiónico, derivados (NSAID), 637, 639*c*-640*c*, 641
  tranexámico, 568
  undecilénico, 1031
  úrico, 645*f*
Ácido acetilsalicílico, 568, 569*f*, 610, 611*f*, 626*c*
  broncoespasmo, 618
  efectos cardioprotectores, 625
  resistencia, 627
  uso simultáneo de NSAID y dosis bajas, 627
Ácido fólico, 701-702, 701*f*, 704-706, 705*f*
  análogos, 1081*f*, 1097-1099
  deficiencia, efectos oftálmicos, 1176*c*
  durante el embarazo, 1211
  sulfonamidas y metabolismo, 936, 937*f*
Ácido γ aminobutírico (GABA), 234*f*
  acción de benzodiacepinas, 280, 282
  anticonvulsivos, 268, 267*f*
  inhibición de neuronas dopaminérgicas, 226
  receptores, 234-236, 235*f*, 282
  transportadores de recaptación (GAT), 83
Ácidos biliares, 867, 868*f*
  receptores nucleares, 100*c*
  resinas fijadoras 814-815, 812*c*
  secuestradores, 587-589
Ácidos enólicos (oxicams), 638, 642*c*
Acitretina, 1186*c*, 1187
Acné vulgar, 1190
Acrivastina, 601*c*
Acta de Restauración del Lapso de Patente y Competencia de Precios de Fármacos, 9
ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica/corticotropina (ACTH)
Actinomicina D, 1082*c*, 1117-1118
Actinomicosis, 955
Activador del plasminógeno hístico (t-PA), 567, 1173
Acuaporinas, 449*f*
Adalimumab, 644*c*, 660, 875, 876*c*, 1197*c*, 1198
Addison, enfermedad, 777
Adducina, 114*c*
Adefovir, 1049
Adenilato ciclasa. *Véase* AMP cíclico (cAMP); Proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA)
Adenosina, 674*f*, 1108*f*
  antiarrítmico, 535*c*, 539, 539*c*, 542
Adenosina A_1, antagonistas del receptor, 506
Adicción
  antagonistas/bloqueadores del receptor D_3, 228
  dopamina, 226
  drogas, 408, 409*c*
  opioides 300
Administración oral, 16-17
Adrenalina. *Véase* Epinefrina (EPI)
Adrenocorticoesteroides. *Véase* Corticoesteroides
Adsorción (toxina), 63
Aerosol(es), 18, 87, 148
  administración de agonistas β, 190
Afinidad, 31-32
Aflatoxina B_1, 1220, 1222-1223, 1222*f*
Agonismo/agonistas, 29, 33
  cuantificación, 33, 33*f*
  desensibilización, 51-52

Agonistas inversos, 29, 30*f*
AHR. *Véase* Arilo hidrocarburo, receptor (AHR)
Albendazol, 930, 931
Albuterol, 143*c*, 181*c*, 190
Alcalinización urinaria, 64
Alcaloides
  de la belladonna, 152-153. *Véase también* Atropina
  del ergot, 218-219
  de la vinca, 1082*c*, 1111-1112
Alcohol. *Véase* Etanol
  bencílico, 1192
Alcohol deshidrogenasa (ADH), 86*c*, 397-399, 404
Alcoholismo/trastornos por consumo de alcohol
  farmacoterapia, 406-408
  genes, 399*c*, 405
Aldehído deshidrogenasa (ALDH), 86*c*, 397, 399, 404
  disulfiram, 407-409
Aldosterona, 426*f*, 458, 768, 770, 770*f*, 771, 773-774
  acciones en la insuficiencia cardiaca, 507*c*
  AngII, 461, 464
  inhibidores de la ACE, 467, 468
Aldosterona, antagonistas del receptor, insuficiencia cardiaca congestiva, 506-507
Alefacepto, 662, 1197*c*, 1198*c*
Alemtuzumab, 660, 1139*c*, 1140*c*, 1141
Alendronato, 829
Alfentanilo, 114*c*, 321*c*
Alfuzosina, 200
Aliskirén, 472, 498, 512
Almitrina, 685
Almotriptán, 217
Alogliptina, 810
Alopecia androgenética, 1201-1202
Alopurinol, 518, 645-646, 645*f*
Alosetrón, 862
Alprazolam, 285*c*
Alprostadilo, 619
Alquilaminas, 602*c*, 604
Alquilantes, 1078*f*, 1079*c*, 1079-1080, 1080*f*, 1089*c*
  dermatológicos, 1189-1190
Alteraciones
  efectivas, opioides, 303-304
  farmacocinéticas, 109-110
Alucinógenos. *Véase* Indolamina, alucinógenos tipo
Alvimopán, 858
Alzheimer, enfermedad (AD), 391-393
  fármacos anti-ChE, 160
Amanita, 149
Amantadina, 98*c*, 391, 1035*c*, 1041-1042, 1041*f*, 1042*c*
Amatoxinas, 149
Ambrisentan, 686
Amebosis, 911
Amikacina, 1007, 1013
Amilorida, 437*c*
Aminas
  aromáticas, 1219*c*
  simpaticomiméticas, 180*f*, 181, 181*c*. *Véase también* Receptores adrenérgicos, agonistas
Aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC), 135*c*, 136*f*
Aminociclitoles, 993
Aminoglucósidos, 885, 888, 968-973, 969*f*, 971*c*, 973*c*, 1007
  bloqueo neuromuscular producido por, 173
  síntesis de proteínas, 980*f*
  usos terapéuticos, 985-988
Aminoglutetimida, 98*c*, 786
Aminopenicilinas, 957-958
Amiodarona, 527*c*, 531*c*, 533
Amitriptilina, 154, 248*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*
Amlodipina, 471, 472, 481, 486*c*, 489*c*
Amonafide, 98*c*, 114*c*
Amoxapina, 240*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*
Amoxicilina, 952, 952*c*, 957, 967
AMP cíclico (cAMP)
  ejemplos de vías de señalización, 42, 132*c*-133*c*, 140*c*-141*c*, 224*f*, 236*c*, 241*f*, 243*c*, 460*f*, 508*c*, 517, 597*c*, 616*f*, 674*f*, 686*f*, 838*f*
  estructura, 675
AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico), 234*f*
Ampicilina, 957
Amrinona, 98*c*
Anafilaxis, 56
Anakinra, 644*c*, 661
Analgesia/analgésicos; *Véase también* Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
  anestesia, 343
  anfetaminas, 195
  dependencia entre consumidores, 409*c*
  provocada por opioides, 301-303, 308*c*-309*c*
Analgesia controlada por el paciente (PCA), 320
Anandamida, 245*f*
Anastrozol, 1083*c*, 1146*c*, 1150*f*, 1150
Ancylostoma duodenale, 925
Andrógenos, 760-765, 765*c*
  antagonistas del receptor, 768-769
  enfermedad neoplásica, 1146
Andrógenos, tratamiento de privación de (ADT), 1152-1154
Androstano constitutivo, receptor (CAR), 100*c*, 100
Androstenediona, 88, 760, 761
Anemia ferropénica, 698-699
Anemias
  deficiencia de hierro, 698, 700-701
  insuficiencia renal crónica, 692
  relacionadas con cáncer, 692
Anestesia/anestésicos
  generales, 326-352
    efectos secundarios, 354-35
    opioides como complementos, 313, 324, 342
    tópica, 358-359
    uso del antagonista del receptor muscarínico, 154
  locales, 352-362, 352*f*, 353*c*
    bloqueo nervioso, 359-360
    epidural, 361
    infiltración, 358
    membranas mucosas/piel, 357
    metabolismo, 355
    procedimientos oftálmicos, 1175-1176
    raquídea, 360
    regional intravenosa, 360
    susceptibilidad de las fibras nerviosas, 354*c*
Anfetamina, 143*c*, 181*c*, 194-196
  adicción, 418
Anfotericina B, 887, 914-918, 1016*f*, 1018*c*
  uso oftálmico, 1167*c*
Angina de pecho, 474
  estrategias terapéuticas, 484, 485*c*, 486
  nitrovasodilatadores, 507
Angina variante (de Prinzmental), 474, 480, 486
Angiogénesis, inhibidores de, 1132-1134
Angiotensina, 437-441. *Véase también* Renina-angiotensina, sistema (RAS)
  síntesis, 458*f*
Angiotensina, enzima convertidora (ACE), 458, 460-461
  inhibidores, 465-469, 472*c*
    efectos hemodinámicos, 490*c*
    hipertensión, 495-496
    insuficiencia cardiaca congestiva, 506*c*, 507-508
    NSAID, 613
    polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*, 1115*c*
Angiotensina II (AngII), 458, 563*f*
  antagonistas de los receptores, 470-472, 472*c*
    efectos hemodinámicos, 490*c*
    hipertensión, 497
    insuficiencia cardiaca congestiva, 507*c*, 515
  receptores, 462
Angiotensinógeno, 460
Anhidrasa carbónica, inhibidores/antagonistas, 427, 428*f*, 429-430, 429*c*
Anidulafungina, 1017*c*, 1026
Aniones orgánicos, transportador (OAT), 69, 78-80, 80*f*
  factor de transcripción/ligando/efecto, 73*c*
  toxicidad relacionada con el transportador, 69
Anisindiona, 565
Anovulación, 1208
Anquilastoma, 929*f*, 925
ANS. *Véase* Sistema nervioso autónomo (ANS)

Ansiedad, 5-HT, 210
Ansiedad, trastornos
  antipsicóticos, 262
  caracterización, 248-249
  insomnio, 284
Ansiolíticos, 260-261
  dependencia entre consumidores, 409*c*
Antagonismo
  competitivo, 34, 35*f*
  de receptor, 58
  farmacocinético, 58
  funcional, 58
  no competitivo, 35*f*, 71, 71*f*
Antagonismo/antagonistas, 29, 35*f*, 58
  cuantificación, 34, 36
  tratamiento con antídotos, 65
Antiácidos, 842
Antiagregantes plaquetarios, 487, 552-568, 569*f*
Antiandrógenos, 1154-1155
Antiarrítmicos, fármacos, 535*c*, 539*c*, 540-550
Antibiótico
  glucopéptido, 994-996
  lipopeptídico, 998-999
Antibióticos. *Véase también clases y agentes individuales*
  β-lactámicos, 948-951, 948*f*
  clasificación, 877
  enfermedades inflamatorias del intestino, 876*c*, 877
  oftálmicos, 1161*c*
  parto pretérmino, 1213
  tópicos, 1185-1186
Anticoagulantes
  orales, 561-563
  parenterales, 556-561
Anticolinesterasa, fármacos (anti-ChE). *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE), inhibidores
Anticoncepción/anticonceptivos
  con progestina sola, 756, 757-758, 1204
  elección de las preparaciones, 758
  índice de ineficacia, 1204*c*
  orales combinados, 756, 1203-1204
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
  poscoito, 1205
Anticonvulsivos, 324, 324c, 334
  fármacos, 368-369, 368*c*, 369*c*, 375-378, 378-381
Anticuerpos monoclonales
  antineoplásicos, 1139-1142, 1139*c*, 1140*c*
  conjugados con citotoxinas, 1142
  contra CD3, 659-660
  inmunodepresivos, 658-660
Antidepresivos, 249
  consideraciones clínicas, 252
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
  potencias a nivel de los muscarínicos, histamínicos H_1, y adrenérgicos α_1, 257*c*
  selectividad en los transportadores de aminas biógenas de seres humanos, 253*c*
  sitios de acción en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas/serotoninérgicas, 249*f*
  tricíclicos, 253*c*, 255, 256*c*, 257*c*, 258, 259
Antidiarreicos, 858-861
Antídotos, tratamiento, 65
Antieméticos, 862, 864*c*
  antipsicóticos, 268
Antiestrogénico, tratamiento, 1146-1147
Antígeno 1 relacionado con la función de los linfocitos (LFA-1), inhibición de, 661
Antígeno leucocítico humano (HLA), 650
  polimorfismos, 113*c*
Antígenos de histocompatibilidad mayor (MHC), 650
Antihipertensores, 472*c*
  antagonistas de AT_1, 497
  antagonistas de los conductos del Ca^{2+}, 496
  diuréticos, 490-492
  inhibidores de la ACE, 496-497
  inhibidores directos de la renina, 497
  selección en pacientes individuales, 502
  simpaticolíticos, 592-596
  vasodilatadores, 497-500
Antihistamínicos
  antagonista del receptor H_2, 840-841, 844*c*, 845*c*, 846*c*
  antagonistas de los receptores H_1, 599-604
  asma, 668
  tópicos, 1185-1186
  uso oftálmico, 1172
Antiintegrinas, 487
Antimicobacterianos, 999
Antimicóticos, 1016, 1031,1016*f* 1017*c*
  azoles, 1020, 1021*c*, 1193
  infecciones cutáneas, 1191, 1191*c*
  oftálmico, 1167*c*
Antipalúdicos, fármacos, 892-893, 902*c*-903*c*
  artemisinina y derivados, 894-895, 894*f*
  atovacuona, 895-896
  dermatológicos, 1192
  diaminopirimidinas, 896-897
  proguanilo, 897
  quinolinas/compuestos similares, 898-900
  sulfonamidas/sulfonas, 905-906
  tetraciclinas/clindamicina, 906
Antiplasmina α_2, 566
Antiprogestinas, 754-755
Antiproliferativos, fármacos, 655-661
Antipsicóticos, 263*f*, 265-270, 267*c*
  antagonistas/bloqueadores del receptor para dopamina, 221
  atípicos, 154, 223, 257, 268
  efectos secundarios, 263-265
  enfermedad de Alzheimer, 392-393
  ocupación de receptores/respuesta clínica, 264*f*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*-114*c*
  típicos, 262
Antirretrovirales, 1053-1074. *Véase también* VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
  polimorfismos y respuesta, 113*c*-114*c*
Antitrombina, 556, 557-558
  deficiencia, 560
Antitusivos, 684
  acción central, 320
Antivirales, fármacos
  contra herpesvirus, 1032-1050
  infecciones cutáneas, 1191
  nomenclatura, 1035*c*
  oftálmico, 1166*c*
Antracenedionas, 1117-1119
Antraciclinas, 1117-1119
Ántrax/carbunco, 955, 982
Aparato gastrointestinal
  acciones de la 5-HT, 213, 215*c*
  acetilcolina, 146
  antagonistas de los receptores muscarínicos, 150-151
  barbitúricos, 291
  efectos
    bloqueo ganglionar, 178*c*
    opioides, 305-306
  eicosanoides, 616
  etanol, 402
  flujo de agua/electrólitos, 853, 853*f*
  funcional/tratornos de motilidad, 848, 849
Aparato genitourinario. *Véase también* Aparato reproductivo
  acetilcolina, 146
  antagonistas de los receptores muscarínicos, 152
  efectos del bloqueo ganglionar, 178*c*
Aparato reproductivo
  esteroides gonadales cíclicos, 745
  mujer, infecciones, 1208, 1209*c*
  progestinas, 752-753
Aparato respiratorio. *Véase efectos de agentes individuales*
  vías de administración de fármacos, 669-671
Aparato urinario. *Véase* Aparato genitourinario
Apazona, 643
Apetito, 5-HT, 216
Apixabán, 566
Apoferritina, 695
Apolipoproteínas, 577*c*
Apomorfina, 228, 389
Apoptosis, 49-50, 50*f*
Aprepitant, 864*c*, 866
Aproclonidina, 194
Aprotinina, 609
Arabinósido de citosina (citarabina), 1079*f*, 1081*c*, 1103*f*, 1105-1106
2-Araquidonilglicerol, 245*f*
ARB. *Véase* Angiotensina II (AngII), antagonistas de los receptores

Arecolina, 147, 147*f*
Arformoterol, 191
Argatrobán, 561-562
Arginina vasopresina, 444-445, 723. *Véase también* Hormona antidiurética (ADH)
  secreción de ACT, 771
Arilo hidrocarburo, receptor (AHR), 100, 100*c*
Aripiprazol, 228, 254, 265, 267*c*, 267
  dosis/perfil de riesgo metabólico, 266*c*
  efectos secundarios, 277, 278
Aromatasa, inhibidores, 1150-1152, 1121
Arritmias, 521
  inducidas por fármacos, 526*c*-527*c*
  mecanismos, 526-529
Arsénico, 64*c*, 1223, 1224*c*, 1229-1231
Artemether, 895, 896
Artemether-lumefantrina, 907*c*
Artemisinina, 895-896, 895*f*
Arteriola, efecto del bloqueo ganglionar, predomino del tono simpático/parasimpático, 178*c*
Artesunato, 895, 896
Arthus, reacciones, 56
Articaína, 356
Ascaris lumbricoides, 924*f*, 925
Asenapina, 266*c*, 267*c*
Asma
  antagonistas del PAF, 619
  antileucotrienos, 681-682, 682*f*
  eicosanoides, 613, 618
  mecanismos, 669, 670*f*
Aspartato, 117, 234*f*
  receptores, 235, 236*c*
Aspergilosis invasiva, 1017*c*
Atazanavir, 1067*c*, 1069-1070
Atenolol, 143*c*, 207
Atomoxetina, 251*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
Atorvastatina, 587, 587*c*
Atosiban, 1213
Atovacuona, 894*c*, 896-897
Atovacuona-proguanilo, 896-897, 905, 907*c*
ATP, cassete de unión (ABC), transportadores, 66, 72, 76-78
  enfermedades genéticas relacionadas, 76*c*
  sustratos, 77*c*
ATPasa de Na^+ y K^+ (bomba de sodio), 423, 514*f*
Atracurio, 143*c*, 170, 171*c*, 172*c*
Atrapamiento iónico, 14
Atropina, 143*c*, 150-151
  efectos en relación con la dosis, 150*c*
  intoxicación aguda por anti-ChE, 154, 162, 163
  uso oftálmico, 1169*c*
Autacoides, 596, 601, 604, 610-621
  receptores de IgE, 596
Autismo, antipsicóticos, 271
Axosemida, 431*c*
Azacitidina, 1102-1103
5-Azacitidina, 1081*c*, 1103*f*
Azatioprina, 644*c*, 651*c*, 656, 873-874, 873*f*, 1108*f*, 1193
  mecanismos de acción, 1193*c*
  polimorfismos y respuestas, 114*c*, 116*c*
Aziromicina, 986-987, 987*f*, 989, 990, 991
  uso oftálmico, 1165*c*
Aztreonam, 966-967

B

β-Alanina, 234*f*
β-Funaltrexarnina, 298*c*
β-Lactamasa, inhibidores, 967
Babesiosis, 913
Bacitracina, 997
  uso oftálmico, 1165*c*
Baclofeno, 234*f*, 397
Bacterias. *Véase también* Farmacorresistencia/resistencia farmacológica
  actividad de algunos antibióticos contra grampositivos, 981*c*
  pared celular
    bacterias gramnegativas *vs*. grampositivas, 948, 949*f*
    inhibición de vancomicina/lactámicos β, 995*f*
  prueba de susceptibilidad, 883
Balantidiosis, 913
Barbitúricos, 288-292, 289*c*, 291
  adicción, 414
  anestesia, 334-335
  anticonvulsivos, 371
Barrera hematoencefálica (BBB), 19, 68, 71*f*, 229
  derivados de la clonidina, 194
  dosis de atropina, 162
  glucoproteína P, 67
  inyección intratecal, 17-18
  transportadores de membrana, 83-84
  transporte antimicrobiano, 880
Barrera hematorraquídea, transportadores de membrana, 83-84
Basiliximab, 651*c*, 660
Batracotoxina, 125
Bayh-Dole, acta, 9
BBB. *Véase* Barrera hematoencefálica (BBB)
BCRP, 73*c*, 76*c*
Belatacept, 661-662
Belimumab, 660
Benazeprilo, 467
Bendamustina, 1080*c*, 1086
Bendroflumetiacida, 434*c*
Benzbromarona, 649
Benzimidazoles, 925*f*, 929-930
Benznidazol, 919
Benzo[a]pireno, 1218
Benzocaína, 98*c*, 357
Benzodiacepinas, 64*c*, 259, 260, 280-285, 285*c*, 286
  adicción, 413-414
  ALS, 396
  anticonvulsivos, 368*c*, 374-375
  antieméticos, 867
  complementos de la anestesia, 342
  intoxicación con atropina, 154
Benzonatato, 684
Benzotiazol, 396
Berberina, 860-861
Berilio, 1224*c*
Besofloxacina, 1165*c*
Betametasona, 779*c*
Betanecol, 143*c*, 147, 147*f*, 148*c*
Betaxolol, 208
Bevacizumab, 1133-1134, 1139*c*, 1140*c*, 1175
Bexaroteno, 1186*c*, 1187
Bicalutamida, 768, 1155
Bicuculina, 234*f*
Bier, bloqueo de, 360
Biguanidas, 812*c*
  acidosis láctica, 70
Bilirrubina, polimorfismos y respuesta, 113*c*-114*c*
Biodisponibilidad, 15
Bioequivalencia, 18
Biperidén, 154
Bipolar, trastorno, 274-277
  litio, 275
Bisacodilo, 856
Bisfosfonatos, 823-825, 824*f*, 826
Bismuto, compuestos, 843, 859
Bisoprolol, 208
Bitolterol, 190
Bivalirudina, 484, 561
Blastomicosis, 1017*c*
Bleomicina, 1082*c*, 1120-1121, 1193*c*
Bloqueo ganglionar, fármacos, 177-178
Bloqueo neuromuscular
  fármacos, 167-168
    absorción/distribución/eliminación, 168-169
    complementos de los analgésicos, 343
    despolarizante *vs*. competitivo/no despolarizante, 167
    farmacología clínica, 170-171, 171-173
    toxicología, 173-174
  medición, 171-172
Boceprevir, 1048
Bomba de protones, inhibidores, 838-840, 839*f*
  GERD, 844c
  infección por *H. pylori*, 846*c*
Bortezonib, 1084*c*, 1136, 1136*f*
Bosentán, 80, 686
Bradicardia
  antagonistas/bloqueadores β, 205
  fármacos asociados con las manifestaciones de la intoxicación, 62*c*
Bradicinina, 605, 607*f*
  inhibidores de la ACE, 609
Brater, algoritmo, 442, 443*f*
Bremazocina, selectividad de receptores, 297*c*
Bretilio, 143*c*

Brimonidina, 194
Bromocriptina, 228, 387*c*, 717
Bromuro de aclidino, 677
Broncodilatadores, 673
  agonistas adrenérgicos β_2, 673-676, 672*f*, 674*c*
  antagonistas muscarínicos de ACh, 677-678
  metilxantinas, 676-678
Brugia, 926
BSEP. *Véase* Sales biliares, bomba de exportación (BSEP)
BuChE. *Véase* Butirilcolinesterasa (BuChE)
Bucindolol, 209
Budesónido, 679, 680
Bumetamida, 431*c*
Bunazosina, 202
Bupivacaína, 352*f*
Buprenorfina, 297*c*, 308*c*, 315
Bupropión, 241*c*, 243*c*, 244-245, 246*c*, 247*c*, 248-249
Buserelina, 1088*c*
Buspirona, 207*c*, 209
  ansiolítico, 249, 250
Busulfano, 1080*c*, 1089*c*, 1092-1093
Butenafina, 1030
Butirilcolinesterasa (BuChE), 129, 145
Butoconazol, 1029
Butorfanol, 297*c*, 308*c*-309*c*, 315, 316, 320

C

Ca^{2+}, conductos
    dependientes del voltaje, similitudes de los conductos de Na^+/K^+, 231*f*
    tipo T, fármacos anticonvulsivos, 367*f*
Cabergolina, 227, 717
Cadmio, 1224*c*, 1231-1232
Cafeína, 98*c*
  adicción, 418
  polimorfismos y respuesta, 109*c*
Calabar, haba, 156
Calcineurina, inhibidores, 652-653, 1194
Calcio, 816-817, 817*f*, 822*c*
  metabolismo anormal, 825
  parathormona, 818-819, 819*f*
  suplemento, osteoporosis, 833
Calcio, antagonistas/bloqueadores del conducto, 64*c*, 490*c*
    efectos en el RAS, 472*c*
    insuficiencia cardiaca congestiva, 508*c*
    isquemia del miocardio, 480, 483
    polimorfismos y respuesta, 113*c*-114*c*
    toxíndromes, 62*c*
Calciomiméticos, 831-832
Calcipotrieno, 1187
Calcipotriol, 827
Calcitonina, 823, 826
  diagnóstico/usos terapéuticos, 828, 831, 832
Calcitonina, gen, péptido relacionado (CGRP), 117-118
Calicreína-cinicógeno-cinina, sistema, 604-608, 606*f*
    inhibidores/antagonistas, 608
Calicreínas, 605
Calidina, 604, 605
Calmette-Guérin, bacilo (BCG), 663
Campotetecina, análogos de, 1082*c*, 1114-1116
Campylobacter, infecciones, 989
Canabinoides, 418-419
  antieméticos, 866-867
  dependencia entre consumidores, 408*c*
  ligandos para el receptor, 245*f*
Canakinumab, 661
Canamicina, 978, 1007
Cáncer
  estrógenos, 748, 758
  farmacogenética, 113
  mamario
    inhibidores de aromatasa, 1149-1151
    tamoxifeno, 752
    tratamiento antiestrogénico, 1146-1149, 1146*c*
  próstata, hormonoterapia, 1151-1152, 1154
Candesartán, 508*c*
Candidosis, 1017*c*, 1023-1024
Canrenona, 438*c*
Canreonato de potasio, 438*c*
Capecitabina, 1103*f*, 1104-1105
  polimorfismos y respuesta, 113*c*-114*c*
Capreomicina, 1011
Caproato de hidroxiprogesterona, 1083*c*
Capsaicina, 1187
Captoprilo, 467, 508*c*
CAR. *Véase* Androstano constitutivo, receptor (CAR)
Carbacol, 147, 147*f*, 148*c*
  uso oftálmico, 1168*c*
Carbamato, pesticidas, 64*c*
Carbamazepina, 93, 369*c*, 371-372, 451
  metabolismo por parte de CYP/mEH, 93*f*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
  tratamiento de la manía, 275, 276
Carbapenems, 966-967
Carbenicilina, 959
Carbenoxolona, 843
Carbidopa/levodopa, 387*c*
Carbimazol, 736*f*
Carbohidratos fosforados, soluciones, 867
Carbón activado, 63
Carboplatino, 1080*c*, 1089*c*, 1096
Carboxilesterasas, 93
Carboxipenicilinas, 957-958
Carcinogénesis, 1218-1219, 1220*f*
Carcinógenos, 1218, 1219*c*
Cardiopatía coronaria, 474-488, 580*c*. *Véase también* Isquemia del miocardio
  síndrome metabólico, 583
Cardiovascular, enfermedad, antagonistas/bloqueadores del receptor β en el tratamiento, 206
Carmoterol, 194
Carmustina, 1080*c*, 1087*f*, 1089*c*, 1093, 1195
  mecanismos de acción, 1193*c*
Caroteno β, 1176, 1177*f*, 1186
Carvedilol, 208, 493, 508*c*, 512-513
Casodex, 1083*c*
Caspofungina, 1026*f*, 1025-1027, 1026*c*
Catárticos, 63, 853-859
Catecolaminas, 133*f*, 134*c*, 135*c*, 136, 136*f*, 180-189
  falta de respuesta, 142
  liberación mediada por dopamina, 226
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 221
  inhibidor, 144*c*, 387*c*, 391
  polimorfismos, 113*c*-114*c*
Cationes orgánicos, transportador (OCT), 69, 81*f*
    catecolaminas endógenas, 137*c*
    toxicidad relacionada con el transportador, 69
CCK. *Véase* Colecistocinina (CCK)
Cefaclor, 961*c*
Cefadroxil, 962*c*, 963
Cefalexina, 961*c*, 962*c*, 963
Cefalosporinas, 961*f*, 962*c*
  efectos secundarios, 965
  mecanismos de resistencia, 949-950
Cefazolina, 962*c*, 963
Cefdinir, 961*c*, 962*c*
Cefditoren pivoxil, 962*c*, 964
Cefepima, 961*c*, 962*c*, 964
Cefixima, 964
Cefmetazol, 962*c*
Cefoperazona, 962*c*
Cefotaxima, 962*c*, 964
Cefoxitina, 963
Cefpodoxima proxetil, 962*c*, 964
Cefprozil, 962*c*, 964
Cefradina, 962*c*, 964
Ceftazidima, 961*c*, 962*c*
Ceftibuten, 962*c*, 964
Ceftizoxima, 962*c*, 964
Ceftriaxona, 962*c*, 964
Cefuroxima, 962*c*, 964
Ceguera del río, 927
Celecoxib, 630, 631*c*
Celiprolol, 208
Células
  cebadas
    bloqueo neuromuscular dirigido por la liberación de histamina, 169
    histamina, 595, 596
  cromafines, 118
  efectoras autonómicas, 130
Cerebro
  neurotransmisión, 229-247
  organización celular, 229
  proyecciones dopaminérgicas, 226*f*
Certolizumab, preparaciones, 644*c*, 875, 876*c*

Cestodos, 927-928
Cetoacidosis, insulina, 803
Cetoconazol, 785, 1022, 1030, 1167*c*
  coadministración de inhibidor de la proteasa anti-VIH, 91
Cetólidos, 980-984
Cetoprofeno, 640*c*
Cetorolaco, 630*c*, 638
Cetrorelix, 1153*c*
Cetuximab, 1131-1132, 1139*c*, 1140*c*
Cevimelina, 148
CGRP. *Véase* Calcitonina, gen, péptido relacionado (CGRP)
Chlamydia, 989, 1209*c*
Choque
  cardiogénico, tratamiento con simpatomiméticos, 197
  histamínico, 600
  séptico, fármacos simpaticomiméticos, 198
  usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos, 197-198
Cianuro, 64*c*
Ciclesónido, 679, 680, 681
Ciclizina, 601*c*, 864*c*
Ciclo celular, quimioterapia antineoplásica, 1079, 1081, 1079*f*
Ciclo de sueño-vigilia, rol de la 5HT, 217
Ciclo menstrual, 740-743, 744*f*
Ciclofosfamida, 644*c*, 1080*c*, 1086*f*, 1089*c*, 1090
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
  uso dermatológico, 1193
Ciclooxigenasa
  inhibidores, 610, 613, 624*f*
    COX 2 selectivo, 324*c*, 624*f*, 641, 642*c*, 643
    fármacos quimiopreventivos, 1221*c*
    tratamiento con tocolíticos, 1208
  vía, 611*f*
Ciclooxigenasas (COX), 243, 615
  COX-2, 617
  isoformas, 610
  NSAID, 622, 610*f*
Ciclopentolato, 153, 1168*c*
Ciclopirox olamina, 1031
Cicloserina, 1010-1011
Ciclosporina, 644*c*, 651*c*, 653*f*, 654-655, 1193*c*
  enfermedad inflamatoria intestinal, 874-875
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
  uso dermatológico, 1192
  uso oftálmico, 1172
Cidofovir, 1035*c*, 1036-1037, 1166*c*
Cilexetilo de candesartán, 470
Cilostazol, 488
Cimetidina, 840, 844*c*
Cinacalcet, 831-832, 832*f*
Cinasa BCR-ABL, inhibidores, 1127
Cinc, deficiencia, 1176*c*
Cininas, 605, 606, 608-609
  acción en RAS, 606*f*, 607*f*
  agonistas/antagonistas, 606*c*
  receptores, 605-606, 607*f*
Cininógenos, 605
Ciprofloxacina, 877, 946, 1165*c*
Ciproheptadina, 220, 601*c*
Cirugía oftálmica, fármacos usados, 1172-1173
Cisaprida, 114*c*, 217*c*, 851
Cisatracurio, 171*c*, 172*c*
Cisplatino, 1080*c*, 1089*c*, 1096-1097
Citalopram, 216, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Citisina, 143*c*
Citocinas, 243
  proceso inflamatorio, 622-623
  recombinantes, 663-664
Citocromos P450 (CYP), 85, 86*c*, 87-92, 88*f*, 91-92, 243, 1064*c*, 1067*c*
  antimicobacterianos, 1000, 1001*c*, 1002, 1004, 1005, 1006*c*, 1011
  antipsicóticos, 274
  barbitúricos, 291, 292, 293
  benzodiacepinas, 283-284
  cloranfenicol, 986
  CYP2D6
    metabolismo de los opioides, 308
    quinidina, 551
  CYP2E1, 57
    metabolismo del etanol, 398, 398*f*
  CYP3A4, metabolismo de los opioides, 315, 317
  CYP3A5
    polimorfismos, 114*c*
    SNP intrónico, 109, 110*f*
  fármacos quimiopreventivos, 1220
  interacción de antimicóticos azólicos, 1021*c*
  interacciones de anticonvulsivos, 269*c*
  metabolismo del ácido araquidónico, 611*f*, 612
  participación en el metabolismo de un fármaco, 92*f*
  polimorfismos, 111, 112*f*, 114*c*, 115*c*, 562, 563*c*
  síntesis
    andrógenos, 761*f*, 762*f*
    corticoesteroides, 772*f*
    eicosanoides, 612
Citotóxicos, fármacos, dermatológicos, 1192, 1193*c*
Citrobacter freundii, 971*f*
Cl^-, conducto, familias, 232*f*
Cladribina, 1102*f*, 1109, 1110
Claritromicina, 980, 984, 980*f*
  enteropatías inflamatorias, 877
  infección por MAC, 1012, 1013
  polimorfismos y respuesta, 116*c*
Claudicación, 487-488
Clevidipina, 482
Clevudina, 1051
Clindamicina, 904, 907*c*, 981*c*, 990-991
Clitocybe, 150
Clofarabina, 1081*c*, 1110
Clofazimina, 1001*c*, 1007
Clofibrato, 590, 591
Clometiazol, 293
Clomifeno, 750, 751, 1210, 1212
Clomipramina, 114*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Clonidina, 143*c*, 196-197, 495, 496
Clonorchis sinensis, 928
Clopidogrel, 114*c*, 487, 569*f*, 570
Clorambucilo, 1080*c*
Cloranfenicol, 983-986, 984*f*
  uso oftálmico, 1165*c*
Clorazepam, 98*c*, 285*c*
Clorazepato, 285*c*
Clordiazepóxido, 152, 285*c*
Clorfeniramina, 601*c*
Clorhidrato
  de cetirizina, 601*c*
  de diciclomina, 153
  de diclonina, 357
  de difenhidramina, 602
  de fexifenadina, 601*c*
  de levocabastina, 601*c*
  de meclizina, 601*c*
  de olopatidina, 601*c*
  de pramoxina, 357
  de trihexifenidilo, 153, 601*c*, 604
m-Clorofenilpiperazina (mCPP), 219
Clorofilina, 1224
Cloroprocaína, 357
Cloroquina, preparaciones, 894*c*, 899-900, 907*c*, 914
Clorotiacida, 434*c*
Clorpromazina, 228, 267*c*, 262, 266*c*
Clorpropamida, 453, 803*c*
Clortalidona, 434*c*
Cloruro
  de ambenonio, 163
  de pralidoxima, 163
  de trospio, 152, 153*c*
Clostridios, infecciones por, 955
Clostridium difficile, colitis, 960
Clotrimazol, 1029
Cloxacilina, 956
Clozapina, 154, 220, 264, 265, 266*c*, 267*c*, 268, 271, 272, 276
  polimorfismos y respuesta, 115*c*
Cobalto, 1224*c*
Cobre, 64*c*, 700
Cocaína, 143*c*, 352*f*, 409*c*
  adicción, 408, 417-418
  anestésicos locales, 355, 1175
Coccidioidomicosis, 1017*c*
Codeína, 307, 308, 308*c*-309*c*
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Colecistocinina (CCK), 116, 852
Colesevelam, 587-588, 811-812, 812*c*, 858
Colestipol, 587, 588, 858
Colestiramina, 587, 588, 858
Colina acetiltransferasa (ChAT), 127
  inhibidores, 143*c*
Colinérgica
  crisis, 164
  neuronas, 118
  receptores. *Véase* Acetilcolina, receptores muscarínicos para; Receptor nicotínico acetilcolínico (nAChR)

sinapsis, sitios, 145
toxíndromes, 62*c*
uniones neuroefectoras, periféricas, fármacos con acción, 143-144*c*
Colinesterasa, reactivadores, 162-163
Colitis ulcerosa, 869
agentes anti-TNF, 875-877
Colón irritable, síndrome (IBS), 861
Colonias de granulocitos, factor estimulante de (G-CSF), 690*c*, 693-694, 1144
Colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulante de (GM-CSF), 659*f*, 690*c*, 693, 1144
Colonias de monocitos/macrófagos, factor estimulante (G-CSF), 690*c*
Colquicina, 644-645
Coma mixedematoso, 733-734
Compartimentos farmacocinéticos, 880-881, 881*f*
Complejo *Mycobacterium avium* (MAC), infección, 999, 1000, 1006, 1010
principios terapéuticos contra, 1012-1013
Compuestos Z, 286-287
Concentraciones sanguíneas de etanol (BEC), 397
Conductos activados por ligando, 44-45, 44*f*
Conductos con potencial receptor transitorio (TRP), 230, 232
Conductos iónicos, 40*c*, 43-45, 44*f*
activados por voltaje, 43-44, 44*f*, 231*f*
CNS, 230, 231*f*, 232
comparación con transportadores de membrana, 69
dependientes del estado, bloqueo, arritmias, 530, 532
polimorfismos, 116*c*
Conivaptan, 456
Conjugación, reacciones, 89*c*
Conjuntivitis, 1165
Constante de disociación, 29
Convulsiones, 363-381, 364*c*, 368*c*. *Véase también* Epilepsias/convulsiones epilépticas
inducidas por opioides, 306
mioclónicas, 380
COPD. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)
Corazón. *Véase también* Sistema, cardiovascular; Capítulos 25 a 31
efectos de la infusión de epinefrina y norepinefrina, 184*c*
insuficiencia, fármacos, 504*f*, 508*c*
predominio del tono simpático o parasimpático del bloqueo ganglionar, 178*c*
receptores β, 188
Corteza suprarrenal, 770*f*
ACTH, 769-771
insuficiencia, 778-779
síntesis de esteroides, 773
Corticoesteroides, 770*f*, 772*f*, 774-785
enfermedades inflamatorias del intestino, 876*c*
inhalados, 677-679, 679*f*, 681*c*
Corticotropina, hormona liberadora (CRH), 710*c*
receptor (CRHR1), 114*c*
Cortisol, 769, 779*c*
Cortisona, 776*f*, 779*c*
COX. *Véase* Ciclooxigenasas (COX)
CPT-11. *Véase* Irinotecán (CPT-11)
Creatinina, depuración, reducción de la dosis de aminoglucósidos con base, 973*c*
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad, 4
CRH. *Véase* Corticotropina, hormona liberadora (CRH)
Crigler-Najjar, síndrome, 95
Criptococosis, 1017*c*, 1024
Criptorquidia, 1040
Criptosporidiosis, 912
Crisis de ausencia, 380
Crizotinib, 1140
Crohn, enfermedad, 869, 875, 876*c*
Cromo, 1224*c*, 1236-1237
Cromolín sódico, 681
CTOP, selectividad de receptores, 298*c*
Cuerda del tímpano, 118
Cumarina. *Véase* Warfarina
Cumplimiento del tratamiento, paciente, 1243-1244, 1243*c*
Cushing, síndrome, 777
CYP. *Véase* Citocromos P450 (CYP)

D

Dacarbazina, 1080*c*, 1094
Daclizumab, 651*c*, 659
Dacrioadenitis, 1164
Dacriocistitis, 1164
Dactinomicina, 1082*c*, 1117-1118
[D-Ala^2,Glu^4]deltorfina, 297*c*
DAMGO ([D-Ala^2,MePhe^4,Gly(ol)^5] encefalina), 297*c*
Dantroleno, 173, 396
Dapsona, 98*c*, 936*f*, 1001*c*, 1011-1012, 1011*f*, 1193*c*
polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
uso dermatológico, 1195
Daptomicina, 981*c*, 997
Darbepoetina α, 691-692
Darifenacina, 142, 153*c*
Darunavir, 1067*c*, 1070
Dasatinib, 1084*c*, 1127-1129
DAT. *Véase* Dopamina, transportador (DAT)
Daunomicina, 1082*c*
Daunorrubicina, 1082*c*, 1117-1118
Debrisoquina, polimorfismos y respuesta, 114*c*
Decitabina, 1103*f*
Deferasirox, 1236
Deferiprona, 1236
Deferoxamina, 1234*f*, 1236
Degarelix, 1153*c*
Degeneración macular, 1175
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 760, 767, 769
Delavirdina, 1066
Delirio, 263
Denileucina diftitox, 1140*c*, 1142-1144, 1199-1200
Denosumab, 832
Deoxi-5-aza-citidina, 1081*c*
Dependencia
etanol, 404
física, 411
Depresión, 248
farmacoterapia, 249-260, 250*c*,-251*c*
5-HT, 216
mayor, trastorno, 263
Depresión respiratoria, opioides, 299-300
Desaminación, 89*c*
Desflurano, 335*f*, 336, 339-340
Desglimidodrina, 191
Desipramina, 251*c*, 253*c*, 256, 257*c*
Desirudina, 561
Desloratadina, 601*c*
Deslorelina, 1153*c*
Desmopresina, 450, 452*c*, 453, 455, 456
Desvenlafaxina, 216
Dexametasona, 779*c*, 784
Dexlansoprazol, 838
Dexloxiglumida, 853
Dexmedetomidina, 343
Dexmetilfenidato, 196
Dexpantenol, 857
Dextrometorfano, 114*c*, 320, 684
DFP, 149*f*, 159*c*
Diabetes insípida (DI), 454-455
nefrógena, 454-455
Diabetes mellitus, 792-816, 793*c*, 797*f*, 799*c*
criterios para el diagnóstico, 792*c*
tipo 1, 792-793
tipo 2, 583-584, 795-796, 811, 811*f*
tratamiento, 797, 797*f*, 798*c*, 799*c*, 800*f*, 803*c*, 805*c*, 808f, 811*f*, 812*c*-813*c*
Diabetes neonatal, 789, 796, 804
Diaminopirimidinas, 896-897
Diarrea, 858
Diazepam, 283, 284, 285*c*, 332*f*
Dibenzoxepinas, 601*c*, 603
Dibucaína, 359
Diclofenaco, 631*c*, 636
Diclorfenamida, 426, 429*c*
Dicloxacilina, 957
Didanosina, 1058*c*, 1061-1062
Dietilcarbamazina, 931
Dietilestilbestrol, 1083*c*
Difenilmetano, derivados, 856
Difenoxilato, 312, 859
más atropina, 154
Difenoxina, 859
Diflunisal, 630*c*
Difteria, 956, 989
Digoxina, 114*c*, 514-517, 535*c*, 541*c*, 545
Dihidroartemisinina, 893, 894
Dihidropirimidina desoxigenasa, 114*c*

Dihidrotestosterona, 762, 763*f*, 764
Diisopropil fluorofosfato (DFP), 157*f*, 159*c*
Diltiazem, 480, 480*c*, 481-482, 483, 485*c*, 535*c*, 536, 540*c*
Dimenhidrinato, 601*c*
Dimercaprol, 1234-1235, 1234*f*
Dinitrato de isosorbida, 475*c*, 476
Dinorfina A, 296*c*
Dióxido de carbono (CO_2), 349-350
Dioxinas, 1219*c*
Dipeptidil dipeptidasa-4 (DPP-4), inhibidores, 812*c*, 804*f*, 805
Diphyllobothrium latum, 927
Dipiridamol, 568
Dipirona, 98*c*
Dipivoxilo de adefovir, 1035*c*
Diprenorfina, 298*c*
Dipropionato de beclometasona, 679, 680
Discinesia tardía, 265, 270*c*, 271
Dislipidemias, 575, 580-591, 581*c*
  derivados del ácido fíbrico, 91-592
  estatinas, 583-587, 585*f*, 587*c*
  ezetimibe, 592-593
  fármacos complementarios, 593
  niacina, 590-591
  secuestradores de ácidos biliares, 589-590
Disnea, 684-685
  morfina, 323
Disopiramida, 543*c*, 548
Dispepsia no ulcerosa, 846
Distonía, 64*c*, 270*c*
Distribución, fármacos, 18-25
Disulfiram, 406*c*, 407-408
Diuréticos, 425-444, 428*c*
  ahorradores de K^+, 438-440, 439*f*, 438*c*
  algoritmo de Brater para su uso, 443*f*
  alto efecto terapéutico. *Véase* Na^+-K^+-$2Cl^-$, inhibidores del cotransportador unidireccional
  asa, 430-433, 431*c*. *Véase también* Na^+-K^+-$2Cl^-$, inhibidores del cotransportador unidireccional
  efectos
    en el RAS, 472*c*
    hemodinámicos, 490*c*
  hipertensión, 490-492
  inhibidores de anhidrasa carbónica, 427, 429-430, 429*c*
  insuficiencia cardiaca congestiva, 504-506
  osmóticos, 430-431, 431*c*
  péptidos natriuréticos auriculares, 440-441, 441*f*
  resistencia, 443-444
    insuficiencia cardiaca, 506-506*c*
  sitios/mecanismos de acción, 429*f*
  tiazidas/semejantes a las tiazidas, 433-435, 434*c*
  tiazídicos, 433-435, 490-491
    insuficiencia cardiaca congestiva, 504
    osteoporosis, 833
Diversidad étnica, polimorfismos, 105
DMARD. *Véase* Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)
DMPS. *Véase* Sulfonato de sodio 2,3-dimercaptopropano (DMPS)
DNA
  agentes metilantes, 116*c*
  vacunas, 664
DNA girasa, 943*f*
DNAvirus, 1032, 1034*f*
Dobutamina, 143c, 189-190, 516
Docetaxel, 1082*c*
Docosanol, 1040
Dofetilida, 535*c*, 541*c*, 546
Dolasetrón, 865*c*
Dolor
  cininas, 607
  eicosanoides, 618
  escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, 322*c*
  estados/mecanismos subyacentes, 300-302
  mediadores inflamatorios, 623
  NSAID, 625
Domperidona, 850
Donepezilo, 163, 164, 393, 393*c*
Dopamina (DA), 220-228, 222*f*, 223*f*, 224*f*, 226*f*, 384*f*, 385*f*
  acciones fisiológicas, 221-225
  antagonistas del receptor, 227-228
  enfermedad de Parkinson, 383, 391, 385*f*, 386*f*, 387*c*, 388*f*
  funciones en el comportamiento, 226
  hipótesis de hiperactividad psicótica, 262
  inhibidor de prolactina, 710*c*, 713*f*
Dopamina, agonistas del receptor, 226-228, 227*c*, 387*c*, 389, 717-718
  enfermedad de Parkinson, 226-227
  insuficiencia cardiaca congestiva, 513-514
  motilidad GI, 849-850
Dopamina hidroxilasa β (DβH), 135, 135*c*
Dopamina, receptores, 264*f*
  efectos conductuales, 268
  herramientas experimentales, 227*c*
  polimorfismos, 114*c*
  potencia de antipsicóticos, 267*c*
  SNC, 224*f*, 225*f*, 239*c*
Dopamina, transportador (DAT), 83, 137, 137*c*
Dopexamina, 189
DOR (receptores opioideos δ), 295
Doripenem, 966
Dosis
  diseño/optimización, 27-28. *Véase también agentes individuales*
  efectiva media (ED_{50}), 34
  letal media/mediana (LD50), 53
  mantenimiento, 27-28
  saturación (carga), 27
Dosis-respuesta, curva/relaciones, 30, 30*f*, 33*f*, 53-54, 53*f*
  antagonismo competitivo, 32
  oligoelementos y vitaminas, 54*f*
  potencia, 31
Dotiepina, 253*c*
Doxacurio, 169, 171*c*, 172*c*
Doxapram, 684
Doxazosina, 144*c*, 200, 492, 493, 508*c*
Doxepina, 250*c*, 253*c*, 254, 256, 257*c*
Doxercalciferol, 829
Doxiciclina, 979-980, 979*f*, 981, 983
  antihelmíntica, 932
  paludismo, 894*c*, 904, 907*c*
Doxorrubicina, 1082*c*, 1118
DPDPE ([D-Pen^2,D-Pen^5]encefalina), tipos de receptores, 297*c*
Dracunculus medinensis, 927
Dronabinol, 864*c*, 866, 866*f*
Dronedarona, 535*c*, 541*c*, 546
Drotrecogin α, 561
DSLET ([D-Ser^2,Leu^5]encefalina-Thr^6), 297*c*
Duelas, 928
  pulmonares, 928
Duloxetina, 216, 250, 250*c*, 253*c*, 254*c*
Dutasterida, 768
DβH. *Véase* Dopamina hidroxilasa β (DβH)

E

Eadie-Hofstee, gráfica, 70, 71*f*
Ebastina, 601*c*
Ecabet, 844
ECG. *Véase* Electrocardiograma (ECG)
Echinococcus, 928
Econazol, 1029
Ecotiofato, 159*c*, 1168*c*
Ectoparásitos, infestaciones con, 1191-1192
EDCF. *Véase* Factor de liberación derivado del endotelio (EDCF)
EDHF. *Véase* Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)
EDRF. *Véase* Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)
Edrofonio, 144*c*, 158, 158*f*
EDTA. *Véase* Etilendiaminetetraácetico, ácido (EDTA)
  de calcio disódico, 1233-1234*f*
Efalizumab, 650, 1197*c*, 1198
Efavirenz, 1059
Efedrina, 181*c*, 196-197
Eficacia, 31
  definición, 7-8
  desarrollo de fármacos, 101
Eflornitina, 914-915, 914*f*
Eicosanoides, 610-619, 611*f*, 612-619, 612*f*, 615-619
  receptores, 611*f*, 612*f*, 614*c*
Eje renina-angiotensina-aldosterona, 509, 510*f*
  antagonistas, 509-510

Electrocardiograma (ECG), efectos del litio, 278-279
Electroconvulsivo, tratamiento (ECT), 173
Electroencefalograma (EEG), 281, 365*f*
Electrofisiología cardiaca, 521-526, 524*f*
  acciones de los fármacos antiarrítmicos, 535*c*
Eletriptán, 217
Eliminación, 21-22, 54
  transportadores ABC, 80
Embarazo
  anticonvulsivos, 381
  antipsicóticos, 274
  clasificaciones de la FDA para el uso de fármacos, 1211, 1212*c*
  farmacoprofilaxis/tratamiento, 906
  GERD, 844
  necesidades de hierro, 697*c*
  NSAID, 627
  principios generales de la farmacoterapia, 1212-1213
  tirotoxicosis, 737
  tratamiento
    con ^{131}I, 740
    de enteropatías inflamatorias, 877
  uso de litio, 278
Emtricitabina, 1058*c*, 1062
Enalaprilato, 467
Enalaprilo, 467, 508*c*
Encainida, 114*c*
Encefalinas, 118
Endocarditis, 976, 996
  bacteriana, 975, 976
Endoftalmitis, 1166
Endometriosis, 1206-1207
Endomorfinas, 295, 296*c*
Endorfinas, 295, 296*c*
Endotelina, antagonistas del receptor de, 687
Enemas, 858
Enfermedad inflamatoria pélvica, 1209*c*
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)
  mecanismos, 668
  tratamiento, 669-685, 670*f*, 672*f*, 674*f*, 677f, 679*f*, 682*f*
Enflurano, 335*f*, 336*c*, 339
Enfuvirtida, 1073
Entacapona, 144*c*, 387*c*, 390
Entecavir, 1035*c*, 1049-1050
Enterobacter, 971*c*
Enterobius vermicularis, 926
Enterococcus faecalis, 971*c*, 981*c*
Enterococcus faecium, 981*c*
Enteropatías inflamatorias (enfermedades intestinales inflamatorias) (IBD), 869-872, 870*f*
  glucocorticoides, 872-873
  inmunosupresores, 873-875
Enzalutamida, 767
EPI. *Véase* Epinefrina
Epibatidina, 143*c*
Epilepsias/convulsiones epilépticas, 363. *Véase también* Anticonvulsivos
  comienzo, 366-367
  parciales, 363, 366-367
  principios generales y selección de fármacos, 379-380
Epinefrina (EPI), 180-188, 181*c*
  absorción/toxicidad/usos terapéuticos, 188
  efectos de la infusión, vs. norepinefrina, 184*c*
  simpaticomiméticos de acción indirecta, 180
Epipodofilotoxinas, 1119-1120
Epirrubicina, 1118
Eplerenona, 437*c*
Epoetina α, 691-692
Epotilonas, 1114
Epóxido hidrolasas (mEH, sEH), 85, 86*c*, 92
Eprosartán, 467
Eptifibatida, 487, 569*f*, 571
Equilibrio, constante de disociación (constante de afinidad, K_A), 31
Equinocandinas, 1026-1029, 1026*f*, 1027*c*
Ergocalciferol, 827
Ergonovina, 1215
Erisipeloide, 956
Eritromicina, 981*c*, 986-987, 987*f*, 989, 990, 991
  estimulación de GI, 852
  polimorfismos y respuesta, 116*c*
  uso oftálmico, 1165*c*
Eritropoyetina (EPO), 689, 689*f*, 690*f*, 691-692
Erlotinib, 1084*c*, 1130
Errores de medicación, 59, 60, 60*f*, 60*c*, 1239*c*
Ertapenem, 966
Escherichia coli, 971*c*
Escitalopram, 216, 250*c*
Esclerosis
  lateral amiotrófica (ALS), 395
  múltiple (MS), inmunoterapia, 666, 667, 667*c*
Escopolamina, 154, 864*c*, 865-866, 1165*c*
Eserina. *Véase* Fisostigmina (eserina)
Esmolol, 207, 541*c*, 546
Esomeprazol, 11, 840, 844*c*
Esparteína, 114*c*
Espasticidad, en ALS, 395
Espectinomicina, 993
Espiradolina, 297*c*
Espironolactona, 438*c*, 439, 491, 768, 1208
Esporotricosis, 1010*c*
Esquistosomiasis, 928
Esquizofrenia, 262-273, 266*c*, 267*c*, 240*c*
Estatinas, 79-80, 583-584, 583*c*
  disfunción vascular, 519
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*, 115*c*
Estavudina, 1058*c*, 1059-1060
Estazolam, 285*c*
Éster de colesterilo, proteína de transferencia, polimorfismos, 114*c*
Ésteres de colina, 147, 147*f*, 148*c*, 150
Esteroidogénesis, inhibidores, 1155
Estibogluconato sódico, 923
Estimulantes
  ganglionares, fármacos, 175-177
  ventilatorios, 684-685
17β-Estradiol, 741
Estramonio, 154
Estramustina, 1114-1115
Estreñimiento, 852-858
  inducido por opioides, 857
Estreptocinasa, 567
Estreptograminas, 990-991
Estreptomicina, 977-978, 1007
Estreptozocina, 1080*c*, 1098
Estriol, 741, 742*f*
Estrógenos, 741-745, 742*f*, 743*f*
  antiandrógenos, 1155
  aparato reproductor, 745
  carcinógenos, 1219*c*
  enfermedades neoplásicas, 1146
  inhibidores de la síntesis, 751-752
  osteoporosis, 834
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
  receptores, 746, 747*f*
    polimorfismos, 114*c*
Estrona, 741, 742*f*
Estudios clínicos, 4-5
  características, fases, 6*c*
  seguridad farmacológica, 58
Eszopiclona, 287
Etambutol, 1001*c*, 1006-1007
Etanercept, 661, 1197*c*, 1199
Etanol, 397-406, 412
  dependencia entre consumidores, 409*c*
  efectos
    fisiológicos, 400-403
    teratógenos, 405
  intoxicación aguda, 403
  metabolismo, 397-399, 398*f*
  tolerancia, 410
  tratamiento del abuso, 406*c*
  usos clínicos, 404
Etanolaminas, 601*c*, 603
Etaxilato de dabigatrán, 566
Etidronato sódico, 830
Etilcetociclazocina, 297*c*
Etilendiaminas, 601*c*, 603
Etilenglicol, 64*c*
Etinilestradiol, 1083*c*
Etionamida, 1009
Etodolaco, 642*c*, 647
Etomidato, 293, 329*c*,330*f*, 332
  inhibidor de la síntesis de los corticoesteroides, 785
  semivida sensible al contexto, 331*f*
Etopósido, 114*c*, 1082*c*, 1119
Etorfina, 297*c*
Etoricoxib, 643
Etosuximida, 369*c*, 373
Etravirina, 1062-1063

Etretinato, 1186*c*
Everolimo, 656, 1188*c*
Excreción biliar, 21
Exemestano, 1083*c*, 1146*c*, 1150*f*, 1152
Exenatida, 803*c*, 809, 812*c*
Ezetimibe, 7, 592-593
Ezogabina, 379

F

Factor activador de plaquetas (PAF), 619-621, 620*f*
Factor de células madre (SCF), 689*f*, 690*c*
Factor de crecimiento
  de fibroblastos (FGF), 823
  epidérmico, inhibidores del receptor, 1129-1131
  trombopoyético, 694
Factor de liberación derivado del endotelio (EDCF), 143
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)
  antagonistas
    colitis ulcerosa, 875, 877
    psoriasis, 1198
  reactivos contra, 660-661
  receptores, 47
Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), 142. *Véase también* Óxido nítrico (NO)
Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), 144
Factor hístico, inhibidor de la vía del (TFPI), 555
Factor inducible por hipoxia (HIF-1), 690-691
Factores de coagulación, 552, 553*f*
Factores de crecimiento
  hematopoyéticos, 688-689, 689*f*, 690*c*
  mieloides, 692-694
Factores neurotróficos, 232
Famciclovir, 1035*c*, 1037-1038, 1166*c*
Famotidina, 840, 840*c*
Fármaco
  diseño, 24-29
  eliminación extracorporal, 61
Farmacocinética, 12-26, 12*f*
  clínica, 20-26, 22*f*, 23*f*, 25*f*
  transportadores de membrana, 63-64, 76-78
  vs. toxicocinética, 51
Farmacodinámica, 29, 35-37
Farmacodinámica/farmacocinética poblacional, 35-37
  fármacos antibacterianos, 1001*c*
  variabilidad de la respuesta a fármacos, 881
Farmacogénetica, 32, 98, 103
  bases genómicas, 103-105
  cáncer, 112
  consideraciones en el diseño de estudios, 105-112
  polimorfismos que influyen en la respuesta a fármacos, 113*c*-115*c*
  práctica clínica, 112
Farmacología dermatológica, 1180-1201
  alopecia androgenética, 1200-1201
  antihistaminas, 1190
  antimicrobianos, 1190
  fármacos
    biológicos, 1196-1200, 1197*c*
    citotóxicos/inmunosupresores, 1192-1196, 1193*c*
  filtros solares, 1200
  glucocorticoides, 1181-1184, 1185*c*
  prurito, 1200, 1200*c*
  retinoides, 1184-1187, 1186*c*
  vehículos para aplicación tópica, 1183*c*
Farmacorresistencia/resistencia farmacológica. *Véase también clases de fármacos y agentes individuales*
  aminoglucósidos, 969-970
  antibióticos, 886-890
  antineoplásicos, 1078-1079
  mecanismos, 30
  transportadores de membrana, 67
Fármacos
  administración. *Véase también* Vías de administración
    "5 aspectos correctos," 60
    prolongada, 30
  excreción, 20-21
  importancia del metabolismo de fármacos, 101-102
  invención/desarrollo, 1-11, 6*c*, 6*f*, 11*f*
  seguridad, desarrollo, 101-102
Fármacos, absorción, 63
    biodisponibilidad, 15
    fármacos anti-ChE, 161
    grado y tasa, 25
    interacciones farmacológicas, 57
    percutáneos, 1180
    transportadores ABC, 78
    vías de administración, 15-18
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), 618, 622 623-625
    blanco/lugar de acción/eficacia relativa, 324*c*
    efectos secundarios, 626-627
    farmacocinética en niños, 628-629
    fármacos quimiopreventivos, 1221*c*
    selectivos de COX-2, 641, 642*c*, 643
    úlceras relacionadas, 846
    uso oftálmico, 1172
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), 643, 644*c*
Fármacos, metabolismo, 21-23, 85-87, 86*c*
    enzimas mayores de fase 1 y fase 2, 92*f*
    importancia en el proceso de desarrollo, 101-102
    inducción por transducción de señales mediada por receptor nuclear, 101*f*
    reacciones de
      fase 2, 93-94
      fase 1, 87, 88-93
    receptores y ligandos que inducen, 95*c*
    sitios, 99
Fármacos que forman volumen, 858
Fármacos, reacciones adversas (ADR), 8, 58-59
    interacciones medicamentosas, 91
    metabolismo de fármacos, 99-101
    transportadores de membrana, 67-68, 68*f*
Fasciola hepática, 928
Fasciolopsis buski, 928
Febuxostat, 647
Fecundidad, inducción, 1208-1211
Felbamato, 379
Felodipina, 481-483, 508*c*
Fenacetina, polimorfismos y respuesta, 113*c*
Fenamatos, 639*c*, 638-639
Fenazopiridina, 947
Fenciclidina (PCP), 420
Fenelzina, 98c, 251*c*, 252
Fenformina, polimorfismos y respuesta, 113*c*
Fenilefrina, 143*c*, 181*c*, 192, 196
Feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), 134*f*, 135, 135*c*
Feniletilamina, 181*c*
Fenilpropanolamina, 196
Fenitoína, 86*f*, 369, 369*c*, 370, 535*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
Fenobarbital, 369*c*, 372
  alcaloides de la belladona, 152
  interacción con el receptor de androstano constitutivo (CAR), 100*c*
  unión al receptor $GABA_A$, 235*f*
Fenoldopam, 187-188
Fenoprofeno, 640*c*
Fenoterol, 191
Fenotiazinas, 601*c*, 603
Fenoxibenzamina, 143*c*, 201
Fenprocumón, 565
Fentanilo, 297*c*, 313, 321*c*, 321, 322
Fentilaminas, alucinógenos, 398, 399
Fentolamina, 143*c*, 202, 508*c*
Ferritina, 601
Fesoterodina, 152, 153*c*
Fibra dietética, 854-855, 855*c*
Fibras
  aferentes viscerales, 117-118
  nerviosas, susceptibilidad a anestésicos locales, 354*c*
Fibrinólisis, 554*f*, 555
Fibrinolíticos, fármacos, 564-566-563*c*
Fiebre
  NSAID, 625
  por mordedura de rata, 956
  prostaglandinas, 618
  reumática, 956
Filariosis linfática, 926
Filgrastim, 693-694

Filtros solares, 1199
Finasterida, 768, 1201
Fingolimod, 658
Fisostigmina (eserina), 156, 157*f*, 161, 163, 165
Fitonadiona, 571, 572-573
Flatulencia, 868
Flavonoides, 1221*c*
Flecainida, 113*c*, 535*c*, 541*c*, 547
Floxuridina, 1103*f*, 1104
Flucitosina, 1019-1020, 1019*f*
Fluconazol, 1016*f*, 1021*c*, 1022-1023, 1067*c*
Fludarabina, 1081*c*, 1109
Fludrocortisona, 779*c*
Flufenazina, 266*c*, 267*c*
Flumazenil, 288, 685
Flunitrazepam, 284
5-Fluorocitosina, 1016*f*
5-Fluorodesoxiuridina, 1103*f*
Fluoroquinolonas, 1007
5-Fluorouracilo (5-FU), 1081*c*, 1101, 1104, 1103*f*, 1193
  mecanismos de acción, 1193*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
Fluoruro, 834
Fluoxetina, 216, 216*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
Fluoximesterona, 1083*c*
Flurazepam, 283, 284, 285*c*
Flurbiprofeno, 640*c*
Flutamida, 768, 1083*c*, 1155, 1208
Fluvastatina, 587, 587*c*
Fluvoxamina, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
FMO. *Véase* Monooxigenasas que contienen flavina (FMO)
Folcodina, 320
Fomivirsena, 1035*c*, 1038
Fondaparinux, 556*c*, 558*f*, 559
Food and Drug Administration (FDA), 4-5
Formestano, 1150*f*
Formoterol, 191
Fosamprenavir, 1067*c*, 1069-1070
Foscarnet, 1035*c*, 1038-1039, 1066*c*
Fosfato
  alteración del metabolismo, 825
  homeostasis, 818
Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), 38, 42-43
  ejemplos de señalización involucrada, 48*f*, 142, 672*f*, 1178*f*
  inhibidores, 508*c*, 514*f*, 517, 619, 674, 1174
    insuficiencia cardiaca, 508*c*
    interacción de los nitratos con los inhibidores de la PDE5, 476-477
    PDE4, PDE5, 687
Fospropofol, 329-332
Fotoféresis extracorpórea (ECP), 1189
Frank-Starling, curva de, 504, 505*f*
Frovatriptán, 217
FSH. *Véase* Hormona foliculoestimulante (FSH)
Fulvestrant, 750, 751, 1146c, 1148-1149
Fumagilina, 915
Fumarato
  de cetotifeno, 601*c*
  de clemastina, 601*c*
  de tenofovir disoproxilo, 1035*c*
Furoato
  de diloxanida, 914
  de mometasona, 681
Furosemida, 431*c*
Fusoespiroquetas, infecciones por, 956
FXR. *Véase* Receptor X, farnesoide (FXR)

G

GABA. *Véase* Ácido γ aminobutúrico (GABA)
Gabapentina, 369*c*-375
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
Galantamina, 163-164
  enfermedad de Alzheimer, 393*c*
Galerina, 149
Ganciclovir, 1035*c*, 1039, 1166*c*
Ganglios autonómicos, 130
Ganglios basales
  enfermedad de Huntington, 271, 394*f*
  enfermedad de Parkinson, 384-385, 385*c*
  receptores dopaminérgicos, 237, 268
Ganirelix, 1153*c*
Gantacurio, 170, 171*c*, 172*c*
Gas de arsina, 1231
GAT. *Véase* Ácido γ aminobutírico (GABA), transportadores de recaptación (GAT)
Gatifloxacina, 1165*c*
Gefitinib, 113, 1084*c*, 1129-1130
Gemcitabina, 1081*c*, 1103*f*, 1107
Gemfibrozilo, 79, 585, 587, 588
Gemtuzumab, 1139*c*, 1140*c*, 1141
Gen de resistencia a múltiples fármacos-1 (*MDR1*), 14-15
Genética. *Véase también* Farmacogenética
  metabolismo del etanol, 399
  trastorno por consumo de alcohol, 399*c*, 404
Genotoxicidad, 55
Gentamicina, 973*f*, 974-975, 1165*c*
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
GHRH. *Véase* Hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora (GHRH)
Giardosis, 911-912
Gilbert, síndrome, 95, 95*c*, 96
Glándulas salivales, 178*c*
Glándulas sudoríparas
  atropina, 151
  efectos del bloqueo ganglionar, 178*c*
Glaucoma, 1168-1170
  antagonistas del receptor β en el tratamiento, 206
  prostanoide, 621
Glibenclamida, 803*c*
Glicerina
  diurético, 430*c*
  uso oftálmico, 1178-1179
Glicilciclinas, 979-983
Glicina, 234*f*
Glimepirida, 803*c*
Globulina contra timocitos, 651, 658, 665*c*
Globulina transportadora de tiroxina (TBG), 727-728, 728*c*
Glucocorticoides, 774-775, 776, 778*c*. *Véase también* Corticoesteroides
  antagonistas de los receptores de, 786
  citocinas, 622
  enfermedad inflamatoria intestinal, 872-873
  enfermedades
    neoplásicas, 1146
    no endocrinas, 783-784
  inmunodepresores, 651*c*, 652
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
  tópicos, 1181-1182, 1184*c*
  uso oftálmico, 1171-1172
Glucocorticoides, receptores (GR), 774
Gluconato férrico sódico, 699-700
Glucopirrolato, 152
Glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores/antagonistas, 569*f*, 570, 570*c*
Glucoproteína P (Pgp, ABCB1, MDR1), 14-15
  polimorfismos, 104, 105, 113*c*
Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
  antipalúdicos, 108
  dapsona, 1011
  polimorfismos, 115*c*
Glucosa, homeostasis, 787-792, 788*f*, 790*f*
  diagnóstico de la glucosa, 792-795
Glucósidos cardiacos/cardioglucósidos, 64*c*, 545, 546
  insuficiencia cardiaca congestiva, 513-516, 514*f*
Glucuronidación, 80*c*, 91
Glutamato, 117, 234*f*
  liberación inducida por isquemia y reperfusión, mecanismos de lesión neuronal, 238*f*
  neuronas dopaminérgicas, 225
  receptores, 235, 236*c*
Glutatión (GSH), 108
Glutationilación, 89*c*
Glutatión-S-transferasas (GST), 86*c*, 96, 97*f*, 104-105, 113*c*-114*c*
GMP cíclico, 47, 1178*f*. *Véase también* Péptido natriurético, auricular (ANP); Óxido nítrico (NO)
  ejemplos de vías de señalización, 597*c*, 686*f*
GnRH. *Véase* Gonadotropinas, hormona liberadora (GnRH)
Golimumab, 644*c*
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 712*c*, 722

Gonadotropinas, 718-721, 1210-1212, 1211*f*
Gonadotropinas, hormona liberadora (GnRH), 710*c*, 719-720, 720*f*
agonistas/antagonistas, 1154, 1210
Gosegrelina, 722, 1153*c*
Gota, 640-643
GPCR. *Véase* Proteína G, receptores acoplados a (GPCR)
G_q-PLC-DAG/IP_3-Ca^{2+}, vía, 43, 146. *Véase también hormonas y receptores individuales*
Grado de efecto secundario no observado (NOAEL), 1217-1218, 1217*f*
Grado mínimo de efecto secundario observado (LOAEL), 1217-1218, 1217*f*
Granisetrón, 865*c*
Granuloma inguinal, 1209*c*
Graves, enfermedad de, 731-732, 737-738
Grelina, 711, 712-713
Griseofulvina, 1018-1019
GSH. *Véase* Glutatión (GSH)
GST. *Véase* Glutatión-S-transferasas (GST)
Guanabenz, 194, 494-495
Guanadrel, 143*c*, 495-496
Guanfacina, 194, 495-496
Guanilato ciclasa soluble (sGC), 519. *Véase también* GMP cíclico
Guanilato ciclasas, 47. *Véase también* GMP cíclico; Proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA)
Guanoxan, 113*c*
Gusano de Guinea, 927
Gyromitra, 149

H

Haloperidol, 228, 262, 266*c*, 267*c*
polimorfismos y respuesta, 113*c*
Haloprogina, 1031
Halotano, 335*f*, 336*c*, 337-338
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra
Haplotipo, 105
Hardy-Weinberg, equilibrio, 106
Helicobacter pylori, infección, 844, 845, 846*c*, 989
Helio (He), 351
Helsinki, declaración de, 7
Hem, biosíntesis de, 1189*f*, 1226*f*
Hematopoyesis, 688
Hemicolinio, 143*c*
Hemorragias posparto, alcaloides del Ergot, 218
Heparina, 487-488, 556*c*, 557*f*, 558*f*
Heparinas de bajo peso molecular (LMWH), 556*c*, 558*f*, 559
Hepatitis
colestásica, 989
fármacos contra, 1035*c*
HBV, 1048-1051
HCV, 1044-1048
Hepatitis B, virus (HBV), 1048-1051
Hepatitis C, virus (HCV), 1044-1048
HER2/NEU, inhibidores de, 1131-1132
HERG, polimorfismos, 113*c*
Heroína (diacetilmorfina), 310, 414-417, 417*f*
dependencia entre consumidores, 409*c*
Herpes virus simple
tipo 1 (HSV-1), 1031
tipo 2 (HSV-2), 1031
Herpes zóster oftálmico, 1167
Herpesvirus, fármacos contra, 1032-1033, 1035*c*
Heterophyes heterophyes, 928
Hexametonio, 177
Hexobarbital, 114*c*
Hidralazina, 98*c*, 498-499, 508*c*, 509
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Hidrato de cloral, 255, 292
Hidrocarburos aromáticos policíclicos, 1219*c*
Hidroclorotiazida, 434*c*, 435
Hidrocodona, 308*c*-309*c*
Hidrocortisona, 76
Hidroflumetiacida, 434*c*
Hidrólisis, reacciones, 89*c*
Hidromorfona, 297*c*, 307, 322, 308*c*, 309*c*
administración epidural, 321*c*
Hidroquinona, 1201
Hidroxicloroquina, 644*c*, 894*c*, 898, 907*c*
6-Hidroxidopamina (6-OHDA), 226
11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, 776, 776*f*, 779
Hidroxilación
alifática, 89*c*
aromática, 89*c*
8-Hidroxiquinolinas, 916-917
5-Hidroxitriptamina (5HT, serotonina), 210, 211*f*, 215*c*
agonistas de los receptores, 212*c*, 216-219, 217*c*
efectos secundarios/contraindicaciones, 218
principales acciones/usos clínicos, 217*c*
secreción/motilidad gastrointestinal, 850-851, 851*f*
antagonistas del receptor, 219-220, 240*c*, 253-254
farmacocinética, 255
náuseas/vómito inducidos por quimioterapia, 865*c*
principales acciones/usos clínicos, 217*c*
funciones fisiológicas, 210-216, 215*c*
receptores, 211*f*, 214*f*, 217*c*
efectos electrofisiológicos, 216*c*
funciones fisiológicas, 215*c*
polimorfismos, 112-113, 113*c*, 212*c*
potencia de antipsicóticos, 267*c*
psicodélicos, 419
SNC, 239-241, 240*c*
síndrome, 220
subtipos, 212*c*
autorreceptores, 213*f*
transportador (5-HTT, SERT), 66, 83, 249*f*
inhibidores. *Véase* Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI); Inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI)
Hidroxiurea, 1079*f*, 1084*c*, 1123
Hidroxizina, 260, 601*c*
Hierba de San Juan, 1022*c*
Hierro, 64*c*, 695*c*, 697*c*
metabolismo, 695-696, 696*f*
Hierro dextrano, 699
Hígado-fármacos, interacciones. *Véase también agentes individuales*
barbitúricos, 289
eliminación de un fármaco, 23
etanol, 397, 402, 403
Hioscina, 864*c*
Hiperactividad con déficit de atención, trastorno de (ADHD)
antagonistas/bloqueadores del receptor D_4, 228
uso de fármacos simpaticomiméticos, 199
Hiperaldosteronemia, 506
Hipercalcemia, 826-827
Hiperestimulación ovárica, síndrome de (OHSS), 1210, 1211
Hiperglucemia. *Véase también* Diabetes mellitus
pacientes hospitalizados, 802
promoción de fármacos, 792, 797
Hiperlipidemia. *Véase* Dislipidemias y ateroesclerosis, 580
Hiperpigmentación, 1201
Hiperplasia prostática benigna (BPH), tratamiento, antagonistas/bloqueadores de los receptores α_1, 201
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), 782
Hiperpotasemia, inducida por succinilcolina, 173
Hiperprolactinemia, 716
alcaloides del cornezuelo en el tratamiento de, 228
antipsicóticos, 271
Hiperqueratósicos, trastornos, 1199-1200
Hipersensibilidad
inmediata, reacciones, 56
tardía, reacciones, 56
Hipertensión, 489*c*
de arteria pulmonar, 685-687, 686*f*
inducidas por embarazo, 1212
principios del tratamiento, 488-489
tratamiento no farmacológico, 502
Hipertermia maligna, 64*c*, 174
Hipertrigliceridemia, 575, 583
Hipervitaminosis D, 826
Hipnóticos, 280, 284, 293
Hipocalcemia, 826
Hipófisis, 710*f*
acciones de la dopamina, 224

Hipoglucemia, 800
  fármacos que favorecen la, 796*c*
  provocada por sulfonilureas, antídotos, 64*c*
Hipogonadismo, 765-766
Hipoprotrombinemia, 573
Hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina, eje, 709-710, 710*c*
Hipotálamo-hipófisis-gónadas, eje, 720*f*
  trastornos, 721-723
Hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, eje, 773-774, 773*f*
Hipotensión
  uso de fármacos simpaticomiméticos, 198
  vasopresina, 445
Hipotiroidismo congénito, 735
Hipoxemia, 345
Hipoxia, 343-345
  administración de O_2, 345-348
  por difusión, con NO, 341
Hirsutismo, 1208
Hirudina, 484
Histamina, 595-598, 840*f*
  antagonistas de los receptores
    bloqueo neuromuscular por la liberación del agente, 170
    H_1, 600-605, 601*c*-602*c*, 603-605
      antieméticos, 865
    H_2, 605, 840-841
      GERD, 844*c*
      infección por *H. pylori*, 846*c*
    receptores, 241, 597-598, 597*c*, 604
      H_1, potencias de antidepresivos, 257*c*
Histona acetiltransferasa
  activación por estimulación inflamatoria, 679*f*
  antagonismo por corticoesteroides, 679*f*
Histona desacetilasa (HDAC)
  inhibidor, 1084*c*, 1126
  reclutamiento por corticoesteroides, 679*f*
Histoplasmosis, 1017*c*
Histrelina, 721, 1153*c*
HMG-CoA reductasa, 585*f*
  inhibidores, 79-80, 584-587, 584*f*; *Véase también* Estatinas
  polimorfismos, 113, 115*c*
Homatropina, 153, 156, 1168*c*
Homeostasis hídrica, 442*f*, 444-446, 450*f*
Hongos. *Véase* Antimicóticos
Hormona adrenocorticotrópica/corticotropina (ACTH), 712*c*, 769-772
Hormona antidiurética (ADH). *Véase también* Vasopresina
  efectos del tratamiento con opioides, 305
  síndrome de secreción inapropiada (SIADH), 453
Hormona del crecimiento (GH), 2-3, 711, 711*f*, 712*c*
  antagonistas, 717
  deficiencia, 718-719
  exceso, 716-717
  hormona liberadora (GHRH), 710*c*-719
Hormona estimulante de melanocitos (MSH), 769
  α-MSH, 295, 710, 712*c*
Hormona foliculoestimulante (FSH), 712*c*, 721-722
Hormona liberadora de tirotropina (TRH), 710*c*, 728
Hormona liberadora hipotalámica, 710*c*, 711*f*
Hormona luteinizante (LH), 712*c*, 721, 723
Hormona tiroidea, receptor (TR), 725, 728, 729-730
Hormonas
  derivadas de la proopiomelanocortina, 710, 712*c*
  glucoproteínicas, 711, 712*c*, 718-720
  hipofisarias, 710-723, 710*f*, 710*c*, 711*f*, 712*c*
  somatotrópicas, 711-715, 712*c*
5-HT, agresividad, 216
5HT. *Véase* 5-Hidroxitriptamina (5HT, serotonina)
Hueso, 823, 824*f*
  distribución del fármaco, 19
  metabolismo, trastornos, 725-726
Huntington, enfermedad (HD), 271, 393-394, 394*f*
Hymenolepis nana, 927-928

I

^{90}I-ibritumomabtiuxetan, 1140*c*
Ibuprofeno, 639*c*, 640
Ibutilida, 535*c*, 548
Icatibant, 609
Icosapent etilo, 593
Idarrubicina, 1117-1118
Idoxuridina, 1035*c*, 1040
Ifosfamida, 1080*c*, 1089*c*, 1090-1091
IL-2, receptor de (anti-CD25), anticuerpos contra, 660
Íleo
  paralítico, 163
  posoperatorio, 858-859
Iloperidona, 263, 266*c*, 267*c*
Imatinib, 1084*c*, 1127-1129
Imidazoles, 1020
  tópicos, 1028-1030
Imipenem, 966
Imipramina, 143*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Imiquimod, 291*c*, 1051, 1193*c*, 1195
Impulsividad, 5-HT, 216
Inactivación, interacciones farmacológicas, 58
Inamrinona, 508*c*, 517
IND. *Véase Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug* (IND)
Indacaterol, 195
Indandiona, 64*c*, 566
Indapamida, 434*c*
Indels (inserciones/deleciones), 104-105, 107*c*
Indinavir, 1067*c*, 1070
Indolamina, alucinógenos tipo, 418-419
Indometacina, 630*c*, 636
Indoramina, 202
INF. *Véase* Interferones (INF)
Infecciones
  anaeróbicas, 955
  estreptocócicas, 955, 956, 981*c*
  gonocócicas, 955, 1209*c*
  helmínticas, 924*f*, 925-958
    fármacos antihelmínticos, 929-935
  meningocócicas, 955
  micobacterianas
    macrólidos, 988, 990
    no tuberculosas, 1007, 1014, 1014*c*
    tetraciclinas, 984
  neumocócicas, 954-955
Inflamación
  cininas, 606
  eicosanoides, 616
  glucocorticoides, 778
  quimioprevención dirigida, 1220
Infliximab, 644*c*, 659-660, 875, 876*c*, 1197*c*, 1199
Influenza, fármacos contra, 1035*c*, 1040, 1042*c*, 1043
Inhalación, 669-670
  depósito de fármacos, 671*f*
Inhaladores
  con dosificador presurizado (pMDI), 670
  de polvo, 670
Inhibición
  competitiva, 71
  no competitiva, 71
  tipos, 71
Inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), 249, 249*f*, 252, 253, 255-260
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI). *Véase* VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI). *Véase* VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), 216, 249, 250*c*, 252, 255-260
  blancos, 67
Inmunización, 664-665
Inmunoglobulina
  antitetánica, 665*c*
  contra botulismo, 665*c*
  contra citomegalovirus, 655*c*
  contra hepatitis B, 655*c*
  contra linfocitos, 651, 665*c*
  contra vaccina, 665*c*
  intravenosa (IVIG), 665, 665*c*
  Rho(D), 665, 665*c*
Inmunoglobulinas, 664-665, 665*c*
  intravenosa, 1198
Inmunomoduladores (IMiDs), 1134-1135

Inocybe, 150
Inosina trifosfatasa (ITPA), polimorfismos, 116*c*
Insecticidas, organofósforos, 158, 159*c*
Insomnio, tratamiento, 324-325
Insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), 503-504, 504*f*
  antagonistas/bloqueadores
    del receptor adrenérgico β, 513-514
    del receptor AT_1, 512
  antagonistas de aldosterona, 506-507
  cardioglucósidos, 514-515
  diastólica, 517-519, 519*f*
  diuréticos, 504-506
  eje renina-angiotensina-aldosterona, 509-510, 510*f*
  evolución de la enfermedad y tratamiento, 521
  inhibidores
    ACE, 510-511
    directos de renina, 511
    fosfodiesterasa, 516
  tratamiento de la disfunción vascular, 517-518
  vasodilatadores, 507-509, 508*c*
Insulina, 2, 800*f*, 813*c*. *Véase también* Diabetes mellitus
  liberación/absorción, 801-802
  preparaciones, análogos, 798-801, 799*c*, 800*f*
  regímenes, 800*f*
  resistencia, 795-796
  secreción, fisiológica, 790*f*
  secretagogo, 801, 803*c*
    activadores de PPARγ, 804-807, 805*c*
    agonistas de GLP-1, 807-809
    inhibidores de DPP-4, 808*f*, 809
    moduladores de los conductos de K_{ATP}, 803-804
  vías de señalización, 791*f*
Integrasa, inhibidores de la, 1056*c*, 1075-1076
Interacciones farmacológicas, 55*f*, 56
  CYP, 92-93
Interferones (INF), 663-664, 667*c*, 1035*c*, 1084*c*
  HBV, 1046
  HCV, 1044-1046
  INFα-2b, uso oftálmico, 1172
  papilomavirus, 1046
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Interleucinas (IL), 689*f*, 690*c*
  IL-1, inhibición de, 661
  IL-2, 1084*c*, 1143-1144
    recombinante, 663
  IL-11, 694
Intervalo
  QRS, prolongación, agentes asociados, 62*c*
  QTc, prolongación, agentes asociados, 62*c*
Intoxicación, 53-65, 53*f*, 54*f*. *Véase también fármaco individual*
  adsorción, 63
  antídotos de uso frecuente, 64*c*
  catárticos, 63
  compuestos más frecuentes relacionados, 59*c*
  diagnóstico diferencial para ECG, 63*c*
  hongos, 150
  intoxicación frecuente, 55*c*, 59*c*
  prevención, 59-61, 60*c*, 61*c*
  principios del tratamiento, 61-62, 61*c*
  recursos para la información, 65
  toxíndromes frecuentes, 62*c*
  tratamiento "ABCDE", 61*c*
Intrón/exón, polimorfismos, efecto funcional anticipable y riesgo relativo de la función de SNP, 109*c*
Inyección
  intraarterial, 17
  intramuscular, 17
  intratecal, 17-18
  intravenosa, 17
    curvas de concentración plasmática, tiempo después, 24*f*
  parenteral, 15, 17-18
Ipecacuana, jarabe, 65
Ipilimumab, 1141
Ipratropio, 151, 153-154, 676-678
Ipsapirona, 217*c*
Irbesartán, 467
Irinotecán (CPT-11), 78-79, 1082*c*, 1116-1117
  activación y metabolismo, 94*f*, 96, 96*f*
  excreción por MRP2, 79-80
  polimorfismos *UGT1A1*, 111, 114*c*
  sitio de acción celular, 96*f*
Irrigación total del intestino (WBI), 63
Isavuconazol, 1026
Isocarboxazida, 253
Isoeicosanoides, 613
Isoenzimas de las desyodasas, 727*f*
Isoetarina, 191
Isofluorofato, 159*c*
Isoflurano, 335*f*, 336*c*, 340-341
Isoniazida, 98*c*, 1001*c*, 1003-1006
  NAT2, *CYP2E1*, toxicidad, 1005
  NAT2 polimorfismos y respuesta, 114*c*
  sobredosis, convulsiones, 64*c*
Isoproterenol, 143*c*, 181*c*, 183*f*, 188, 508*c*
Isosorbida, 430*c*, 508*c*
Isospora belli, 914
Isotiocianatos, 1221*c*
Isotretinoína, 1186*c*, 1187
Isoxazolil penicilinas, 956
Isquemia del miocardio, 474-487, 475*f*
  antagonistas/bloqueadores del conducto Ca^{2+}, 479-483, 480*c*
  antagonistas de los receptores β, 484-485
  antiagregantes plaquetarios, antiintegrinas, antitrombóticos, 487
  nitratos orgánicos, 474-480
  prótesis endovasculares con liberación de fármacos, 488
  tratamiento antianginoso, 484-486, 485*c*
^{131}I-tositumomab, 1140*c*
ITPA. *Véase* Inosina trifosfatasa (ITPA)
Itraconazol, 1016*f*, 1022-1023, 1023*c*, 1167*c*
Ivermectina, 932-933, 1192

J

JAK-STAT, vía de receptores, 45
Jarabe de ipecacuana, 63
Jarisch-Herxheimer, reacción, 956

K

K^+, agonistas/inhibidores de conducto, 508*c*
K^+, conductos
  célula cardiaca, 522*f*
  dependientes del voltaje, similitudes estructurales de los conductos de Na^+/Ca^{2+}, 231*f*
K_{ATP}
  abridores de conductos, 499-501
  moduladores de conductos, 803-804
Kennedy, enfermedad, 762
Ketamina, 329*c*, 330*f*, 331*f*, 333-334
Ketanserina, 202, 217*c*, 219, 220
Klebsiella pneumoniae, 956*c*
Klotho, 824
K_m. *Véase* Michaelis, constante de (K_m)
KOR (receptor opioideo κ), 295
Korsakoff, psicosis, 401
KvLQT1, polimorfismos, 115*c*

L

L-Asparaginasa, 1082*c*, 1123-1124
LABA. *Véase* Receptores adrenérgicos β, agonistas, β_2
Labetalol, 208, 493, 508*c*, 1212
Lacosamida, 369, 378
Lactancia
  antipsicóticos durante, 274
  NSAID, 628
  uso de litio durante, 278
Lactante gris, síndrome, 985
Lactato de pentazocina, 316
Lactógeno placentario (PL), 712*c*
Lactulosa, 856-857
Lágrima(s), 1157
  sustitutos, 1177-1178
Lamivudina, 1035*c*, 1051, 1058*c*, 1060
Lamotrigina, 369*c*, 375, 376
Lanreótido, 717
Lansoprazol, 840, 844*c*
Lapatinib, 1132, 1084*c*
Latanoprost, 619
Latrotoxinas, 143*c*
Lavado gástrico, 63
Laxantes, 853*f*, 854-855, 854*c*, 855*c*
  que contienen magnesio, 856
  salinos, 856
Leche materna. *Véase también* Lactancia
  excreción de fármacos, 20
  lactante expuesto a fármacos a través de, 20
Leflunomida, 644*c*
Leishmaniosis, 913
Lenalidomida, 633, 1084*c*, 1134, 1135

Lepirudina, 560
Lepra, 999, 1008
  paucibacilar, 1014
  tratamiento, 1014*c*
Letrozol, 1146, 1150*f*, 1152
Leucotrienos (LT). *Véase* Eicosanoides
Leu-encefalina, 295-298, 296*f*, 296*c*
Leuprolida, 722, 1083*c*, 1153*c*
Levalbuterol, 191
Levamisol, 663
Levetiracetam, 376-377
Levodopa, 386, 387*c*, 388-389, 388*f*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 115*c*
Levofloxacina, 1165*c*
Levonorgestrel, 1205
Levorfanol, 297*c*, 308*c*-309*c*, 310
Levotiroxina, 732, 733*c*
Lewisita, 1234
LH. *Véase* Hormona luteinizante (LH)
Liberación controlada, preparaciones, 16
Lidocaína, 352*f*, 355-356
  antiarrítmicos, 535*c*, 542*c*, 547
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Linagliptina, 810
Lincosamidas, 990-991
Lindano, 1192
Linezolida, 981*c*, 992-993
Linfocitos B
  inmunosupresores dirigidos, 661
  interacciones entre citocinas, 693*f*
  respuesta inmunitaria, 650
Linfocitos T
  co-estimulación, 662*f*
  inhibidores de calcineurina, 652, 653*f*
  interacción de citocinas, 693*f*
  respuesta inmunitaria, 650
Linfogranuloma venéreo, 1209*c*
Linfoma cutáneo de linfocitos T, 1199-1200
Liotironina, 733-734
Lipasa de lipoproteína (LPL), 577-578
Lipooxigenasas (LOX), 243, 610
  inhibidores, 613
  vía, 610, 612, 612*f*
Lipoproteína(s), 576*c*, 579
  plasmáticas, 575, 576*c*
Lipoproteínas de alta densidad (HDL), 576*c*, 579
  HDL-C, 575, 581*c*
    estatinas, 584
    tratamiento de disminución, 582, 583*c*
Lipoproteínas de baja intensidad (LDL), 576*c*, 579
  LDL-C, 581*c*, 582*c*, 586
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), 576*c*, 578-579
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), 578-579
Lipoxinas, receptores, 614
Liraglutida, 808-809, 813*c*
Lisinoprilo, 508*c*
Listeria, infecciones por, 955
Litio, 275-276, 274-275
  efectos secundarios, 275-276
  sitios de acción, 263*f*
Loa loa, 926-927
Loasis, 926-927
Lombrices, 926
Lomitapida, 593
Loperamida, 68, 312, 860
Lopinavir, 1067*c*, 1069
Loracarbef, 964
Loratadina, 601*c*
Lorazepam, 285*c*
Lorcaserina, 219
Losartán, 471, 508*c*
Lou Gehrig, enfermedad. *Véase* Esclerosis, lateral amiotrófica (ALS)
Lovastatina, 113*c*, 585*f*, 587, 587*c*
Loxapina, 266*c*, 267*c*
LSD. *Véase* Ácido, lisérgico, dietilamida (LSD)
LTB4, 617, 618
Lubiprostona, 857
Lyme, enfermedad, 955

M

MAC, infección por. Complejo *Mycobacterium avium* (MAC), infección
mAChRs. *Véase* Acetilcolina, receptores muscarínicos para
Macrófagos, factor estimulante de colonias (M-CSF), 690*c*
Macrólidos, 113*c*, 984-985, 1011
Mácula densa, vía, 459, 460*f*
Maduración sexual, inducción, 1205-1206
Mafenida, 939
Magnesio, antiarrítmico, 535*c*, 549
Malabsorción, síndromes, 573
Malaoxón, 159*c*
Malatión, 1192
Maleato
  de bronofeniramina, 601*c*
  de pirilamina, 601*c*
Manejo del riesgo ambiental, 1216-1218
Manía
  anticonvulsivos, 276
  tratamiento, 263, 275-276
Manitol, 30, 430*c*, 1178
MAO, inhibidores. *Véase* Monoaminooxidasa (MAO), inhibidores
Maprotilina, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Maraviroc, 1074-1075, 1074*f*
Marihuana. *Véase* Canabinoides
Mastocitos
  estabilizadores, 1172
  sistémica, 626
MATE. *Véase* Transportadores, de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)
MCPP. *Véase* m-Clorofenilpiperazina (mCPP)
MDA, 420
MDMA (éxtasis), 420
Mebendazol, 929-930
Mebutato de ingenol, 1193
Mecamilamina, 177
Mecasermina, 719
Meclofenamato, 639*c*, 641-642
Mecloretamina, 1080*c*, 1089*c*, 1090
Medicamento, acción
  factores que modifican, 36
  mecanismos, 38-53
Medoxomilo
  de azilsartán, 471
  de olmesartán, 471
Medroxiprogesterona, 749, 1083*c*, 1140
Médula suprarrenal, catecolamina, tipos celulares que contienen, 135-136
Mefentermina, 193
Mefloquina, 894*c*, 902-903, 905, 908*c*
Mefobarbital, 113*c*
mEH. *Véase* Epóxido hidrolasas (mEH, sEH)
Melatonina, 211*f*
  congéneres, 287
Melfalano, 1080*c*, 1090*c*
Meloxicam, 638, 639*c*
Membrana
  potencial, 43, 44, 169*c*, 175*f*
  transporte, 69-78, 70*f*, 72*f*
    activo, 14*f*, 69-70, 70*f*
Membrana plasmática
  factores fisicoquímicos en la transferencia de los fármacos, 13
  transporte
    activo *vs*. pasivo a través de, 14*f*
    mediado por transportador a través de, 14-15
    pasivo a través de, 14
Menopausia
  osteoporosis, 832-834
  tratamiento hormonal, 749-750, 1207
Menotropinas, 722
Meperidina, 308*c*-309*c*, 310-311, 336*c*
Mepivacaína, 357
Meprobamato, 292-293
Mequinol, 1201
Mercaptopurina, 873-874, 873*f*, 1079*f*, 1080*c*, 1108*f*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 114*c*
Mercurio, 64*c*, 1224, 1224*c*, 1227-1229, 1228*f*, 1229*f*
Meropenem, 966
Mesalamina, 869-873, 872*f*, 873*f*, 876*c*
Mesilato de benztropina, 153
Metabolismo. *Véase casos específicos*
Metabolómica, 102
Metacolina, 143*c*, 147, 147*c*, 147*f*, 148*c*
Metadona, 315, 417*f*
  datos de dosis, 308*c*-309*c*
    administración epidural, 321*c*
  selectividad de receptores, 297*c*
Metaescopolamina, 151, 154
Metagonimus yokogawai, 928
Metahemoglobinemia, 64*c*
  NO administración, 351
Metales tóxicos, 1224-1236
  carcinógenos, 1219*c*, 1229*c*
  tratamiento de la exposición, 1234-1244

Metamizol, 98*c*
Metanfetamina, 181*c*, 195
Metanol, 64*c*, 399, 404
  metabolismo, 398*f*
Metaproterenol, 143*c*, 193
Metaraminol, 196
Metazolamida, 426, 429*c*
Metenamina, 946
Met-encefalina, 295, 296*c*
Metformina, 804-805, 805*c*, 812*c*
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Meticlotiazida, 434*c*
Metilación, 90*c*, 99
Metilaminolevulinato, 1189
Metildopa, 143*c*, 194, 388*f*, 493-494, 1212
Metilentetrahidrocolato reductasa (*MTHFR*), polimorfismos, 112, 113, 114*c*
Metilergonovina, 1215
Metilfenidato, 196
Metilfenilhidantoinato, 113*c*
Metilguanina-metiltransferasa, polimorfismos, 114*c*
Metilhidrazinas, 1080*c*, 1094-1095
Metilnaltrexona, 318, 319
6α-Metilprednisolona, 779*c*
α-Metiltirosina, 143*c*
Metiltransferasas (MT), 86*c*, 99
Metimazol, 736, 736*f*, 736*c*, 737
Metirapona, 785
Metirosina, 495-496
Metisergida, 217*c*, 219, 220
Metoclopramida, 850, 864*c*
Metocurina, 171*c*, 172*c*
Metohexital, 329*c*
Metolazona, 434*c*
Metoprolol, 144*c*, 207, 512
Metotrexato, 64*c*, 644*c*, 1079*f*, 1081*c*, 1098*f*
  enteropatías inflamatorias (enfermedades intestinales inflamatorias), 874
  mecanismos de acción, 1193*c*
  polimorfismos que modifican la acción, 112, 113*c*, 115*c*
  terminación del embarazo, 1205
Metoxamina, 181*c*
Metrifonato, 934-935
Metronidazol, 917-918
  enteropatías inflamatorias (enfermedades intestinales inflamatorias), 877
Mexiletina, 535*c*, 541*c*, 548
Mezlocilina, 959
Mianserina, 253
Miastenia grave, fármacos anti-ChE, 163-164
Micafungina, 1027
Michaelis, constante de (K_m), 70
Michaelis-Menten, ecuación, 25, 70
Micofenolato mofetilo, 651*c*, 656, 1193*c*, 1194-1195
Miconazol, 1029, 1167*c*
Microsporidia, 913
Midazolam, 285*c*, 332*f*
  complemento de la anestesia, 342
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
Midodrina, 193
Mifepristona, 754-755, 786, 1205
Miglitol, 809-810, 812*c*
Migraña
  agonistas de 5HT, 217, 217*c*
  triptanos en el tratamiento, 218
  uso de alcaloides de ergot en el tratamiento, 218-219
Milnaciprán, 216
  selectividad de SERT *vs*. NET, 253*c*
Milrinona, 508*c*, 516
Miltefosina, 919-920, 919*f*
Mineralocorticoides, 774, 775, 777
  receptor (MR), 773, 776, 776*f*
    antagonistas, 428*c*, 438-439
Mink, polimorfismos, intervalo QT, 114*c*
Minociclina, 644*c*
Minoxidilo, 499-500, 508*c*, 1200
Miopatía, estatinas, 586
Miosis, inducida por agonistas de MOR, 305
Mipomersen sódico, 593
Mirabegrón, 193
MiRP1, polimorfismos, 114*c*
Mirtazapina, 251*c*, 253-258, 256*c*, 257*c*
Misoprostol, 618, 841, 858, 1200
Mitemcinal, 852
Mitomicina, 1082*c*, 1121, 1172
Mitotano, 786, 1083*c*, 1122
Mitoxantrona, 666, 667*c*, 1080*c*, 1119
Mivacurio, 169, 171*c*, 172*c*
Mizolastina, 601*c*
Modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM), 741, 750-751, 1146-1148
  osteoporosis, 835
Modulador selectivo del receptor para progesterona (SPRM), 755
Moexiprilo, 468
Molindona, 266*c*, 267*c*
Monoaminooxidasa (MAO), inhibidores, 144*c*, 251*c*, 254-255
  concepto de transmisor falso, 182
  efectos secundarios, 258
  enfermedad de Parkinson, 387, 390
  farmacocinética, 255
  interacciones farmacológicas, 259
  simpaticomiméticos, 192
Monobenzona, 1201
Monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 1103*f*
5-Mononitrato de isosorbida, 475*c*, 476
Monooxigenasas que contienen flavina (FMO), 85, 86*c*, 93
Monóxido de carbono (CO), 64c, 243, 340
Montelukast, 682
MOR (receptor opioideo μ), 295
Mordedura de serpiente de cascabel, 64*c*
Morfina, 307. *Véase también* Opioides
  administración raquídea, 321
  datos de dosis, 308*c*-309*c*
    administración epidural/intratecal, 321*c*
  efectos secundarios/precauciones, 309-310
  metadona, cocientes de conversión, 323*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*
  selectividad de receptores, 97*c*
Mostazas nitrogenadas, 1080*c*
Motilidad gastrointestinal, 848
Motilidos, 851-852
Motilina, 851
Moxifloxacina, 1165*c*
Mozavaptan, 455
MSH. *Véase* Hormona estimulante de melanocitos (MSH)
MT. *Véase* Metiltransferasas (MT)
MTHFR. *Véase* Metilentetrahidrocolato reductasa (*MTHFR*)
mTOR, inhibidores de, 1136-1137
Mucormicosis, 1017*c*
Mucorreguladores, 683
Muertes
  relacionadas con drogas, 59*c*
  relacionadas con intoxicación, 59*c*
Mupirocina, 997, 1190
Muromonab-CD3, 651*c*, 658
Muscarina, 147, 147*f*, 148*c*
Muscimol, 234*f*
Músculo liso. *Véase efectos de agentes individuales*
  anestésicos locales, 354
  efectos de la epinefrina, 185
  opioides, 307
  vascular, regulación de sistemas de señalización, 51-52, 52*f*, 205*f*, 687*f*
Mutación no sinónima, 104, 109*c*

N

N-Acetilación, 97-98
N-Acetilprocainamida, 541*c*
N-Acetiltransferasas (NAT), 86*c*, 98, 98*c*, 114*c*
N-Desalquilación, 89*c*
N,N-Dimetiltriptamina (DMT), 418
N-Oxidación, 89*c*
N-propilajmalina, polimorfismos y respuesta, 113*c*
Na^+, conductos
  anestésicos locales, 231*f*, 252-253
  células cardiacas, 521, 522*f*
    bloqueo, 532-534, 536*f*
  dependientes de voltaje, 231*f*
  epitelio renal, inhibidores, 436-437, 437*f*
  fármacos anticonvulsivos, 365-366, 365*f*
  receptores nicotínicos de ACh, 167*f*, 175*f*
Na^+-Cl^-, inhibidores del cotransportador, 434-435, 434*c*

Na^+-K^+-$2Cl^-$, inhibidores del cotransportador unidireccional, 430, 432, 431*c*
  insuficiencia cardiaca congestiva, 505
Nabilona, 867*c*, 867
Nabumetona, 638, 642*c*
nAChR. *Véase* Receptor nicotínico acetilcolínico (nAChR)
Nadolol, 206
NADPH-quinona oxidorreductasa (NQO), 86*c*
Nafarelina, 723, 1153*c*
Nafazolina, 197
Naftifina, 1016*f*, 1030
Nalbufina, 297*c*, 308*c*-309*c*, 314
Naloxona, 298*c*, 314, 319, 685
Naloxona benzoilhidrazona, selectividad de receptores, 298*c*
Naloxonazina, selectividad de receptores, 298*c*
Naltrexona, 298*c*, 312, 313
  alcoholismo, 298*c*, 406-407
  síndromes de abuso, 314
Naltrindol, selectividad de receptores, 298*c*
NANC. *Véase* Transmisión no adrenérgica, no colinérgica (NANC)
Nanophyetuss almincola, 927
Naproxeno, 217, 639*c*, 641
Naratriptán, 217, 218
NAT. *Véase* N-Acetiltransferasas (NAT)
Natalizumab, 666, 875, 876*c*
Natamicina, 1167*c*
Nateglinida, 803*c*, 804
Náusea, fármacos contra la, 863
NE. *Véase* Norepinefrina (NE)
Nebivolol, 209, 493
Nebulizadores, 670
Necator americanus, 925
Nefazodona, 251*c*, 255, 256*c*, 257*c*, 258
Nefrona, 421, 422*f*
  transporte epitelial, 423, 424*f*
Nefropatía por analgésicos, 628
Nefrotoxicidad, aminoglucósidos, 973-974
Nelarabina, 1081*c*-1110
Nelfinavir, 1067*c*, 1071
Nemátodos, 925-956
Nemonaprida, polimorfismos y respuesta, 114*c*
Neomicina, 977
Neostigmina, 143*c*, 154, 155, 158, 159
  propiedades farmacológicas, 155, 156
Nervios parasimpáticos, 118, 125
  efectos de los antagonistas de receptores muscarínicos, 145-146, 147, 150, 151
Netilmicina, 977
Neumonía, 976
Neurodegenerativas, enfermedades, 382-383
  de Alzheimer, 391-393
  de Huntington, 393-394
  de Parkinson, 383-391
  esclerosis lateral amiotrófica, 395
Neuronas adrenérgicas, 118
Neuropéptido Y (NPY), 138, 142
Neuropéptidos, 241, 242*c*
Neurotransmisión ganglionar, 175-176
Neurotransmisores
  centrales, 229-247
  periféricos, 117-144, 210-228
Nevirapina, 1063-1064
Niacina (ácido nicotínico), 589-590
  estatinas, 626
Nialamida, 143*c*
Niclosamida, 935
Nicotina, 143*c*, 176-177
  adicción, 414
Nifedipina, 481, 508*c*, 1212
Nifurtimox, 919
Nilotinib, 1084*c*, 1127-1129
Nilutamida, 767, 1155
Nimesulida, 643
Níquel, 1224*c*
Nistatina, 1030
Nitazoxanida, 920
Nitratos orgánicos, 474-479, 475*c*
  antagonistas de receptores β, 484
  insuficiencia cardiaca congestiva, 507, 508*c*
Nitrazepam, 98*c*, 288
Nitrofurantoína, 946
Nitroglicerina, 474-479, 475*c*, 500
  insuficiencia cardiaca congestiva, 508*c*
  intravenosa, 508
Nitroprusiato, 501, 501*f*
  insuficiencia cardiaca congestiva, 507-508, 508*c*
Nitrosaminas, 1219*c*
Nitrosoureas, 1079*f*, 1080*c*, 1087, 1093-1094
Nizatidina, 840-844*c*
NMDA (*N-metil*-D-aspartato), 234*f*
  receptores, 235-236, 237*f*
NNRTI. *Véase* VIH (virus de inmunodeficiencia humana), fármacos antirretrovirales, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
NO. *Véase* Óxido nítrico (NO)
Nocardiosis, 939
Nocicepción, 301-302, 301*f*
Nódulo auriculoventricular (AV)
  efectos de la acetilcolina, 145
  defectos de conducción de los antagonistas/bloqueadores β, 205-206
Nomifensina, 253*c*
Noradrenalina. *Véase* Norepinefrina (NE)
nor-Binaltorfimina, 298*c*
Nordazepam, 281
Norepinefrina (NE), 118, 180, 181*c*
  efectos de la infusión, *vs*. epinefrina, 184*c*
  efectos de la inyección intravenosa, 183*f*
  fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta, 180
  propiedades farmacológicas, 186-187
  regulación previa a la unión de la liberación, 138
  transportador (NET), 83, 137, 137*c*
Nortriptilina, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
NOS. *Véase* Óxido nítrico sintasa (NOS)
Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug (IND), 58
NPY. *Véase* Neuropéptido Y (NPY)
NQO. *Véase* NADPH-quinona oxidorreductasa (NQO)
NRTI. *Véase* VIH, fármacos antirretrovirales, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
NSAID. *Véase* Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
Nucleótidos cíclicos (CNG), conductos activados por, 230, 1178*f*

O

O-Desalquilación, 89*c*
OAT. *Véase* Aniones orgánicos, transportador (OAT)
OCT. *Véase* Cationes orgánicos, transportador (OCT)
Octreótido, 861
Ofatumumab, 1140
6-OHDA. *Véase* 6-Hidroxidopamina (6-OHDA)
Ojo
  acetilcolina, 147
  anatomía/fisiología, 1157-1162, 1158*f*, 1160*f*, 1161*f*
  antagonistas del receptor muscarínico, 153
  antibacterianos, 1164-1168, 1165*c*, 1166*c*, 1167*c*
  antiinflamatorios/inmunomoduladores/antimitóticos, 1171-1172
  cirugía, fármacos usados, 1172-1174, 1173*c*
  compuestos osmóticos, 1178-1179
  efecto del bloqueo ganglionar, 178*c*
  farmacocinética/toxicología de la farmacoterapia, 1162-1164
  farmacología autonómica, 1159*c*
  fármacos
    autonómicos, 1168-1171, 1168*c*, 1169*c*
    usados en el diagnóstico, 1174-1175
  señalización del fotorreceptor, 1178*f*
Olanzapina, 262, 263*f*, 264, 265*c*, 266*c*, 271, 275
Oligodendroglía, 229
Oligoelementos, 54*f*
Omacetaxina mepesuccinato, 1144
Omalizumab, 683
Omeprazol, 100*c*, 113*c*, 838-840, 839*f*, 844*c*, 846*c*
Onchocerca volvulus, 928

Ondansetrón, 864*c*, 865*c*
  acción/indicaciones clínicas, 217*c*
  dependencia alcohólica, 407
Opioides, 61*c*, 64*c*, 295-324
  agonistas, 297*c*, 318-319
    adicción, 414-417
  antagonistas, 298*c*, 296-297, 298
  péptidos, tipos de receptores, 296*c*
  precursores de péptidos, 295, 296*f*
  receptores, 295, 297
    activación aguda/crónica, consecuencias funcionales, 298-299
    ligandos de agonistas opioideos, 297*c*
    ligandos de antagonistas opioideos, 297*c*
    ligandos de opioides endógenos, 296*c*
  señalización, 298
  tolerancia/dependencia-abstinencia, 299
  toxíndromes, 62*c*
  tratamiento de la sobredosis, 320
  usos clínicos
    antidiarreicos, 859-860
    antitusígenos, 684
      dosis, 308*c*-309*c*, 321*c*
    complementos de la anestesia, 324, 344
    dolor crónico, 323*c*
    efectos secundarios/precauciones, 310-311
    eficacia analgésica *vs*. otros fármacos, 324*c*
    epidural/intratecal, 321*c*, 361
    usos no anestésicos, 324
    variables que modifican la respuesta terapéutica, 323-324
    vías de administración, 321-322
Opisthorchis Felineus, 928
Opisthorchis Viverrini, 928
Orciprenalina. *Véase* Metaproterenol
Organofosfatos, 64*c*, 156-157, 159*c*
Oseltamivir, 69, 1035*c*, 1042*c*, 1042
Osmorreceptores porta en el hígado, 445
Osteoporosis, 749, 825-826
  prevención/tratamiento, 831-832
  raloxifeno, 751
Ototoxicidad, aminoglucósidos, 973
Ovario poliquístico, síndrome de (PCOS), 1208, 1210
22-Oxacalcitriol, 828
Oxacilina, 952*c*, 901
Oxaliplatino, 1080*c*, 1097
Oxamniquina, 935
Oxaprotilina, 253*c*
Oxaprozina, 640
Oxazepam, 285*c*
Oxazolidinonas, 992-993
Oxcarbazepina, 373
Oxibutinina, 152-153*c*
Oxicodona, datos de dosis, 308*c*-309*c*
Oxiconazol, 1030
Óxido nítrico (NO), 47, 48*f*, 118, 142, 350-351. *Véase también* GMP cíclico
  CNS, 243
  inhalado, 476
  profármacos que representan fuentes, 474, 475*c*
Óxido nítrico sintasa (NOS), 47
Óxido nitroso (N_2O), 335*f*, 336*c*, 341-342
Oxifloxacina, 1165*c*
Oxígeno
  administración, 344, 346
  consumo del miocardio, 475*f*
  toxicidad, 347
  usos terapéuticos, 346-347
Oxigenoterapia hiperbárica, 347-348
Oxihemoglobina, 346*f*
Oximetazolina, 143*c*, 197
Oximorfona, 308*c*-309*c*
Oxitocina, 723-724
  efectos en la tratamiento con opioides, 303
  usos obstétricos, 1214-1215
Oxiuros, 926

P

P450. *Véase* Citocromos P450 (CYP)
PA-824, 1008
Pacientes ancianos/poblaciones geriátricas
  efectos farmacológicos. *Véase agente individual*
  insomnio, 294
  NSAID, 298
  uso de litio, 278
Paclitaxel, 1079*f*, 1082*c*, 1112-1113
  prótesis endovasculares, 488
PAF. *Véase* Factor activador de las plaquetas
Paget, enfermedad de, 825-826
Paliperidona, 266*c*, 267*c*
Palonosetrón, 865*c*
Paludismo, 891-907. *Véase también* Antipalúdicos, fármacos
  aspectos biológicos, 891, 892*f*
  farmacoprofilaxis/farmacoterapia, 902-903
  fármacos antipalúdicos, 892-907
  países donde es endémico, 899*f*
  prevención, 894*c*-895*c*
  regímenes para el tratamiento, 906*f*, 907*c*-910*c*
Pamoato de pirantel, 946
Panaeolus, 150
Pancreatitis crónica, 867
Pancuronio, 169, 171*c*, 172*c*
Panitumumab, 1131
Pantoprazol, 840, 844*c*
Paracetamol, 55*c*, 622, 623, 625, 630*c*, 634-635, 634*f*
  antídoto, 64, 64*c*
  metabolismo/toxicidad, 55, 56*f*, 57, 97
  uso pediátrico, 627-628
Paragonimus westermani, 928
Paraldehído, 293
Parálisis respiratoria, fármacos para el bloqueo neuromuscular, 174
Parásitos, técnicas de susceptibilidad, 890
Parathormona, 819-820, 819*f*, 813
Parecoxib, 643
Pares craneales, 117, 118-120
Pargilina, 144*c*
Paricalcitol, 827
Parkin, 114*c*
Parkinson, enfermedad (PD), 383-386
  agonistas del receptor para dopamina, 227-228
  antagonistas muscarínicos, 151, 153
  modelos, 227
  tratamiento, 386-391, 387*c*
Parkinsonismo, 270*c*
Paromomicina, 920-921
Paroxetina, 216, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Parto
  comienzo, 1214-1215
  morfina, 307
  pretérmino, 1214
Pasireótido, 717
Pasteurella multocida, 955
PDE. *Véase* Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE)
Pediculosis, 1192
Pegaptanib, 1175
Pegfilgrastim, 694
Peginterferón α, 1035*c*, 1046
Pegvisomant, 717
Pemetrexed, 1079*c*
Pemolina, 196
Penciclovir, 1035*c*, 1037-1038
Penicilamina, 1234*f*, 1235-1236
Penicilinas, 948-960, 948*f*, 949*f*, 950*f*, 951*f*. *Véase también* Cefalosporinas
  estructura química, 952*c*
  mecanismos de resistencia, 949-951
  penicilinas resistentes, 952, 956
  reacciones secundarias, 958-959
  usos terapéuticos, 953-958
Penicilinasas, 951, 951*f*
  penicilinas resistentes a, 952, 956
Pentamidina, 920-921
Pentostatina, 1079*c*, 1108*f*, 1110-1111
Pentoxifilina, 487
Péptido 1 similar al glucagón, antagonistas, 809-811, 813*c*
Péptido 2 similar al glucagón (GLP-2), 790
Péptido natriurético
  auricular (ANP), 47, 48*f*, 440-441, 441*f*
  cerebral (BNP). *Véase* Péptido natriurético, auricular (ANP)
  tipo C (CNP), 440. *Véase también* Péptido natriurético, auricular (ANP)
Péptidos natriuréticos, receptores, 47. *Véase también* Péptido natriurético, auricular (ANP)
Perampanel, 379

Pérdida de peso
fármacos simpaticomiméticos, 199
sibutramina, 216
Perfenazina, 266*c*, 267*c*
Perhexilina, polimorfismos y respuesta, 114*c*
Perindoprilo, 468
Permetrina, 1192
Peste, 977
pH
atrapamiento iónico urinario, 63
excreción renal, 20, 428*c*, 429-430
gástrico, absorción de fármacos, 15
influencia en la distribución transmembranosa de electrólitos débiles, 13, 14*f*
plasma fetal, 18
Picosulfato de sodio, 857
Picrotoxina, 234*f*
Piel, 1180, 1181*f*, 1182*f*
Pilocarpina, 147, 147*f*, 148*c*, 1168*c*
Pimecrolimús, 1193*c*, 1194
Pindolol, 207
Pioglitazona, 812*c*
Pipecuronio, 170, 171*c*
Piperacilina, 952, 952*c*, 958, 967
Pirazinamida, 1001*c*, 1002-1003
Pirbuterol, 191
Pirenzepina, 843
Piretanida, 431*c*
Piridostigmina, 144*c*, 154, 162
Piridoxina, 700
Pirimidina, análogos de, 1101-1106, 1103*f*
Piroxicam, 641, 642*c*
Pitavastatina, 587*c*
PKA. *Véase* Proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA)
Placebos, 6
Placenta
hormonas proteínicas, 712*c*
transferencia de los fármacos, 20
Plaquetas
adherencia/agregación, 553
expresión de COX, 616
5-HT, 213-214, 214*f*
Plasminógeno, 566
Plasmodium, 891
Platelmintos, 927-928
Platino, complejos de coordinación, 1080*c*, 1095-1097
Plexo
mientérico (Auerbach), 120
submucoso (de Meissner), 120
Plomo, 64*c*, 1224, 1224*c*, 1225-1226, 1226*f*
PNMT. *Véase* Feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT)
Podofilina, 1201
Polietilenglicol y electrólitos, soluciones, 856
Polifenoles, 1221*c*, 1223
Polimixinas, 994-995, 1165
Polimorfismos. *Véase también proteína individual*
especificidad de raza, 105
intergénicos, 104, 109*c*, 110
intrónicos, 104, 109*c*, 110, 111*f*
mutación de un aminoácido (no sinónimos), 104
Polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), 103, 104, 109*c*
intrónico, en CYP3A5, 110, 111*f*
Polipéptido amiloide de los islotes, 788, 810
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), 118, 142
Politiacida, 434*c*
POMC. *Véase* Proopiomelanocortina (POMC)
Posaconazol, 1022, 1025
Potencia, 32, 33
Potenciación, 35*f*, 57
Potencial de acción, 43
cardiaco, 521-524
neurotransmisión, 125-126, 125*f*, 126
PPAR. *Véase* Receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)
Pramipexol, 227, 387*c*
Pramlintida, 789, 810, 813*c*
Pranlukast, 681
Prasugrel, 487-570
Pravastatina, 113*c*, 587, 587*c*
Prazicuantel, 937
Prazosina, 144*c*, 200, 201, 492, 508*c*
Prednisolona, 779*c*
Prednisona, 779*c*, 1081*c*
Preeclampsia, 1212
Pregabalina, 369*c*, 375
Prescription Drug User Fee Act, 5
Presión arterial
efectos de la infusión de la epinefrina y norepinefrina, 184*c*
epinefrina, 182-183
respuestas del RAS, 472
Presión intraocular, regulación, 1159
Prilocaína, 256
Primaquina, 895*c*, 903-904, 903*f*, 909*c*
Primidona, 369*c*
Probenecid, 648, 648*f*
Probióticos, 861-877
Procaína, 352*f*, 356
Procainamida, 98*c*, 535*c*, 541*c*, 549-550
polimorfismos y respuesta, 113*c*
Procarbazina, 1079*f*, 1080*c*, 1098-1099
Procaterol, 191
Progesterona, 752-754, 752*f*, 1213
Progestinas/progestágenos, 752-754
anticonceptivos solos, 756, 757-758, 1204-1205
enfermedades neoplásicas, 1145-1146
Proguanilo, 894*c*, 898
polimorfismos y respuesta, 113*c*
Prolactina (PRL), 712*c*, 713, 713*f*
deficiencia, 715
efectos del tratamiento opioideo, 303
exceso, 717-719
Prometazina, 601*c*, 602, 864*c*
Proopiomelanocortina (POMC), 241, 245*f*
Propafenona, 543*c*, 550
polimorfismos y respuesta, 113*c*
Propiedad intelectual, 8
Propilenglicol, 1200
Propilhexedrina, 197
Propiltiouracilo, 736, 736*f*, 736*c*, 737
Propionato
de fluticasona, 679, 681
de testosterona, 1081*c*
Propofol, 293, 223-226, 329*c*, 330*f*, 331*f*
Propoxifeno, 308*c*-309*c*, 313-314
Propranolol, 143*c*, 206, 543*c*
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Prorrenina, 458, 462*f*, 462
efectos de los antihipertensivos, 472*c*
receptor (PRR), 461-462, 462*f*
Prostaciclina (PGI_2), 610, 613, 615, 616, 617, 618, 686, 841
Prostaglandinas (PG). *Véase* Eicosanoides
sintasas. *Véase* Ciclooxigenasas (COX)
Prostanoides. *Véase* Eicosanoides
Proteasoma, inhibición de, 1136
Proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), activadores, 804-806
Proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA), 42. *Véase también* AMP cíclico (cAMP)
Proteína cinasa G que depende de GMP cíclico (PKG), 42
ejemplos de vías de señalización, 48*f*
Proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP), 67, 69, 82-83. *Véase también* Glucoproteína P (Pgp, ABCB1, MDR1)
Proteína G, receptores acoplados a (GPCR), 40-42, 40*c*, 41*f*, 1178*f*. *Véase también hormonas y receptores individuales*
Proteína tirosina cinasa, inhibidores, 1127-1144
Proteínas
plasmáticas, distribución de los fármacos, 18-19
receptor de fusión, 659
síntesis
aminoglucósidos, 970*f*
bacteriostáticos inhibidores, 979
Proteínas cinasas, litio/valproato y funcionamiento, 275
Proteínas G, 42
Prótesis endovasculares, liberación de fármacos, 487
Proteus mirabilis, 971*c*
Protozoarios
fármacos con actividad contra, 913-923
infecciones, 911-913
Protriptilina, 155, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Protrombina
activación, 555-556
polimorfismos, 114*c*

Providencia stuartii, 971*c*
Prucaloprida, 852
Pruebas de susceptibilidad, tratamiento antimicrobiano, 883-884
Prurito, 1199, 1200*c*
Pseudomonas aeruginosa, 971*c*
Psicodélicos, 409*c*, 418-419
Psilocibina, 219, 418
Psoralenos con UVA (PUVA), 1188, 1189, 1188*c*
Psoriasis, 1192, 1195, 1197*c*, 1198, 1198*f*, 1199*f*
Psyllium, cáscara, 855-856
Pulmones
  absorción del fármaco, 18
  eliminación del fármaco, 17
  farmacología, 668-669
Purina, análogos de, 1079*c*, 1107, 1108*f*
PUVA. *Véase* Psoralenos con UVA (PUVA)
PXR. *Véase* Receptor X, de pregnano (PXR)

Q

QT largo, síndrome, 522, 523, 529, 533, 537
Quazepam, 285*c*
Quelantes
  metales pesados, 1244-1247
  uso de anticuerpos, 175, 515, 660
Queratitis, 1165
  viral, 1166-1167
Queratolíticos, fármacos, 1199-1200
Quetiapina, 265*c*, 266*c*
Quilomicrones, 576*c*, 577-578, 578*f*
Quimerismo, células formadoras, 663
Quimiocinas, 243
Quimioprevención/quimiopreventivos, 1219-1220, 1221*c*
Quimioterapia antineoplásica
  actividad cero en GSTT1, 98
  agentes
    alquilantes, 1080*c*, 1085-1087, 1089*c*
    diversos, 1084*c*
  agonistas/antagonistas de GnRH, 1152
  antagonistas de $5HT_3$, 865*c*
  antiandrógenos, 1154, 1155-1156
  antibióticos, 1082*c*, 1117-1118
  antiestrógenos, 1146-1149
  antimetabolitos, 1081*c*, 1097-1098
  ciclo celular, 1079-1081, 1079*f*
  enzimas, 1082*c*, 1118-1119
  fármacos
    antieméticos, 864*c*
    diferenciadores, 1125-1126
  genética y eficacia, 113
  glucocorticoides, 1145
  hidroxiurea, 1123-1124
  hormonas/antagonistas, 1083*c*
  inhibición de proteasoma, 1136
  inhibidores
    angiogénesis, 1132-1134
    aromatasa, 1150-1152
    de HER2/NEU, 1131-1132
    de mTOR, 1136-1138
    proteína tirosina cinasa, 1127-1029
    receptor del EGF, 1129-1131
  inmunomoduladores, 1135-1136
  modificadores de la respuesta biológica, 1139-1144
  privación de andrógenos, 1151-1152, 1154
  productos naturales, 1082*c*, 1111-1116
  progestágenos, 1145
Quinagolida, 718
Quinaprilo, 468
Quinetazona, 434*c*
Quinidina, 535*c*, 539*c*, 545-546, 901-902, 909*c*
  polimorfismos y respuesta, 113*c*, 115*c*
Quinolinas, antipalúdicos, 809-814
Quinolonas, 942-945, 943
Quinupristina/dalfopristina, 981*c*, 991-992

R

Rabdomiólisis, 586
Rabeprazol, 840, 844*c*
Rabia, inmunoglobulina contra, 665*c*
Radioinmunoconjugados, 1141
Raloxifeno, 752
Raltegravir, 1073-1074, 1074*f*
Ramelteón, 288
Ramiprilo, 469
Ranibizumab, 1175
Ranitidina, 840, 840*f*, 844*c*
Ranolazina, 484
Rapamicina. *Véase* Sirolimús (rapamicina)
Raquitismo, 826-828
RAR. *Véase* Receptor de ácido retinoico (RAR)
RAS. *Véase* Renina-angiotensina, sistema (RAS)
Rasburicasa, 113*c*, 647-648
Rasgos farmacogenéticos, 105
Reacciones
  alérgicas, 56
    epinefrina, 198
    histamina, 596
  idiosincrásicas, 57
  oxidativas, 89*c*
Rebamipida, 844
Reboxetina, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), 100*c*
  activadores, 590-592
  ligandos, 100*c*
  PPARγ, 807-808
Receptor de ácido retinoico (RAR), 100*c*
Receptor de estrógeno, sustractores selectivos del (SERD), 1148-1149
Receptor de quimosina 5 (CCR5), polimorfismos, 113*c*
Receptor de rianodina (RyR1, RyR2), 113*c*, 514*f*
Receptor nicotínico acetilcolínico (nAChR), 166, 166*f*, 167*f*
  fármacos para el bloqueo ganglionar, 174-175
  localización, 236
  organización de subunidades, 166*f*
  subtipos, 129, 131*c*
Receptor para progesterona, modulador, 759
Receptor X
  de pregnano (PXR), 100-101, 100*c*
  farnesoide (FXR), 100*c*
  retinoide (RXR), ligando, 100*c*
Receptor(es). *Véase también receptor individual*
  aspectos cuantitativos de interacciones medicamentosas, 31
  desensibilización/regulación, 50-51
  enfermedades que son consecuencia de función deficiente, 51
  fármacos que muestran selectividad conformacional, 30*f*
  fisiológicos, 29
    familias estructurales/funcionales, 38-41, 40*c*
  huérfanos, 30
  mecanismos de antagonismo, 35*f*
  que modifican las concentraciones de los ligandos endógenos, 38
  que regulan el medio iónico, 38
  transmembrana, 40*c*
    vinculados con enzimas intracelulares, 45-47
Receptor(es) nuclear(es), 40*f*, 47-49
  activación, 49*f*
  ligandos que inducen el metabolismo de fármacos, 100*c*
  regulación de la expresión de transportadores, 73*c*
  tipo 2, 100-101
  trasducción de señales mediadas, inducción de metabolismo de fármacos, 101*f*
Receptores
  huérfanos, 30-31
  purinérgicos, características, 246*c*
  tipo Toll (TLR), 45-46
Receptores adrenérgicos, 138, 140*c*-141*c*, 182
  agonistas, 180*f*, 181*c*
  antagonistas/bloqueadores, 199, 199*f*
  oculares, 1159
  SNC, 239*c*
Receptores adrenérgicos α, 140*c*, 142
  agonistas, 199-201, 202-203
  α_1, potencia de antidepresivos, 257*c*
  α_2, 201-202
    complementos de la anestesia, 342-343
  antagonistas/bloqueadores, 200-202
    insuficiencia cardiaca congestiva, 508*c*
  antidiarreicos, 860
  potencia de antipsicóticos, 267*c*
  selectivos α_1, 192-193

selectivos α_2, 193-194
uso oftálmico, 1168*c*
Receptores adrenérgicos β, 140*c*, 141-142
agonistas, 189-192
β_2, 191-192
asma, 671-673, 672*f*
corticoesteroides, 679
efectos secundarios, 674*c*
β_3, 192
insuficiencia cardiaca congestiva, 508*c*, 516-517
antagonistas/bloqueadores, 64*c*, 203-209, 203*c*, 204*c*, 205*f*
acciones electrofisiológicas, 535*c*
efectos en RAS, 476*c*
efectos hemodinámicos, 490*c*
insuficiencia cardiaca congestiva, 508*c*, 512-513
isquemia del miocardio, 483-484, 485*c*
polimorfismos y respuesta, 113*c*
propiedades antiarrítmicas, 537
uso oftálmico, 1168*c*
polimorfismos, 112, 116*c*
Reciclaje enterohepático, 20
5α-Reductasa, inhibidores, 760, 768
Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD), 843-844, 844*c*
Regiones genómicas, nomenclatura, 104*f*
Remifentanilo, 313-314
Renina, 458-460
inhibidores, 471, 472*c*
Renina, inhibidores directos (DRI), 471, 472*c*, 490*c*, 498, 511
Renina-angiotensina, sistema (RAS), 458-462, 458*f*, 459*f*
funciones/efectos, 462-465
inhibidores, 465-467, 466*f*
local, 461-462
síntesis/señalización, 606*f*
Repaglinida, 803*c*, 804
Reserpina, 144*c*, 498
Respuesta
biológica, modificadores de, 1138-1144
pupilar, selección de fármacos, 1161*c*
Respuesta a fármacos/medicamentos
base farmacogenética, 55
especificidad, 29-30
influencia de polimorfismos genéticos, 106-107, 113-116*c*, 1005*f*
Retinal, 1176-1177, 1177*f*
Retinoides, 1125, 1184-1187, 1185*c*, 1186*c*
Reye, síndrome, 627-632
Ribavirina, 1035*c*, 1047-1048, 1047*f*
Riboflavina, 701
Rickettsias, infecciones por, 982
Rifabutina, 999, 1000, 1001, 1001*c*, 1002, 1013
Rifampicina, 999-1001, 1001*c*
receptor nuclear, 100*c*
Rifapentina, 999, 1000, 1001, 1001*c*, 1002, 1013, 1014
Rilonacept, 661
Riluzol, 396
Rimantadina, 1035*c*, 1040-1042, 1041*f*, 1042*c*
Rimonabant, 245*f*
Riñón, 421-457
acción de diuréticos, 425-442
acciones de la dopamina, 224
anatomía/fisiología, 421-425
efectos de los barbitúricos, 291
eicosanoides, 617
vasopresina, 442-452
Risedronato, 829
Risperidona, 217*c*, 262-264, 263*f*, 265*c*, 266*c*, 268, 271-272, 275-276
Ritmo de vaciamiento gástrico, 16
Ritodrina, 191
Ritonavir, 1067*c*, 1068
Rituximab, 644*c*, 1138-1140, 1139*c*, 1140*c*
Rivaroxabán, 566
Rivastigmina, 163, 164, 393*c*
Rizatriptán, 217, 218
RNAviruses, 1032, 1034*f*
Rocuronio, 170, 171*c*, 172*c*
Rodenticidas, 566
Roflumilast, 687
Ropinirol, 227, 387*c*, 389
Ropivacaína, 356
Rosiglitazona, 812*c*
Rosuvastatina, 587, 587*c*
Rubidomicina, 1082*c*
Rufinamida, 369*c*, 377
RXR. *Véase* Receptor X, retinoide (RXR)

S

Sacarosa de hierro, 700
Sales biliares, bomba de exportación (BSEP), 70, 73, 74*c*, 76*c*, 77
Sales de docusato, 857
Salicilatos, 628, 628*f*, 630*c*, 631-633, 1199
toxíndromes, 62*c*
Salmeterol, 191
Salmonella, infecciones por, 957
Sangre
coagulación, 552-555, 553*f*
receptores de vasopresina, 450
curva de disociación de oxihemoglobina, 346*f*
transporte de O_2, 345*c*
Saquinavir, 1068, 1068*f*, 1067*c*, 1069
Sargramostim, 693
Sarin, 158
Saxagliptina, 803*c*, 809, 812*c*
Saxitoxina, 125
S-Citalopram, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Secreción gástrica, 837-838, 838*f*
Sedantes, 280, 294, 285*c*, 289*c*
toxíndromes, 62*c*
sEH. *Véase* Epóxido hidrolasas (mEH, sEH)
Selegilina, 143*c*, 148*c*, 152, 387*c*, 390
Semivida ($t_{1/2}$), 25
Sensibilización (tolerancia inversa), 411
SERD. *Véase* Receptor de estrógeno, sustractores selectivos del (SERD)
SERM. *Véase* Modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM)
Serotonina, 210-221. *Véase también* 5-Hidroxitriptamina (5HT, serotonina)
Serratia, 971*c*
SERT. *Véase* 5-Hidroxitriptamina (5HT, serotonina), transportador (5-HTT, SERT)
Sertaconazol, 1030
Sertindol, 267*c*
Sertralina, 216, 217*c*, 250*c*, 253*c*, 256*c*, 257*c*
Seudalesqueriasis, 1017*c*
Seudoefedrina, 197
Sevoflurano, 335*f*, 336*c*, 341-342
Sibutramina, 216
Sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 1053, 1054
anemia, 692. *Véase también* VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
Sífilis, 954-955, 956, 1209*c*
Sildenafilo, 477-478, 517, 686, 1178*f*
Silodosina, 201
Simeticona, 868
Simvastatina, 587-587*c*
Síndrome
alcohólico fetal (FAS), 406
inflamatorio por reconstitución inmunitaria (IRIS), 1056
maligno neuroléptico (NMS), 64*c*, 270*c*, 271
metabólico, 583, 583*c*
enfermedad por VIH, 1056
esquizofrenia, 264-265
Sirolimús (rapamicina), 651*c*, 653*f*, 655-656, 1137*f*
antineoplásico, 1136-1138
prótesis endovasculares, 488
Sistema
cardiovascular. *Véase clases de fármacos y agentes individuales*
endocrino. *Véase capítulos* 41-47
ubicación de enfermedades, 723
lagrimal, 1157, 1158*f*
receptor-efector. *Véase* Transducción de señales, vía de
sensitivo visceral de pares craneales, 117
Sistema inmunitario
efectos de los opioides, 306
eicosanoides, 616-617
esclerosis múltiple, 666, 667*c*, 668
estimulación, 663-665
glucocorticoides, 778
supresión, 650-663, 651*c*, 653*f*, 662*f*
asma, 682-683
dermatológica, 1192, 1193*c*

enteropatías inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal), 813, 875, 876*c*
uso oftálmico, 1172
Sistema nervioso autónomo (ANS), 117-118, 119*f*, 121*f*
diagrama de las conexiones de los nervios motores somáticos/nervios eferentes, 121*f*
funciones generales, 121, 125
neurotransmisión, 125-127, 126*f*
adrenérgica, 118, 134-142
colinérgica, 118-120, 127-129, 128*f*
consideraciones farmacológicas, 142
cotransmisores, 142
respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos, 122*c*-124*c*
Sistema nervioso central (SNC)
efectos farmacológicos. *Véase agentes individuales*
señalización celular y transmisión sináptica, 232-247
Sistema nervioso entérico (ENS), 120, 837-838, 838*f*
Sistema nervioso simpático, 118, 120-125, 122*c*-124*c*
transmisión adrenérgica, 133-144, 134*f*, 135*c*, 137*c*, 139*f*, 140*c*-141*c*
Sistemas de segundo mensajero, 42-43
Sitagliptina, 803*c*, 809, 812*c*
Sjögren, síndrome, 148
SN-38. *Véase* Irinotecán (CPT-11)
SNC. *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
SNC80, selectividad de receptores, 297*c*
SNP. *Véase* Polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP)
SNP codificante (cSNP), 104
Soledronato, 829-829*f*
Solifenacina, 152, 153*f*
Soman, 158
Somatostatina (SST), 118, 710*c*, 711, 712, 837, 861
SST-14, 713*f*
Somatotropina, 717
Sorafenib, 1084*c*, 1135
Sotalol, 535c, 543*c*, 551
S-Oxidación, 89*c*
SPRM. *Véase* Modulador selectivo del receptor para progesterona (SPRM)
SST. *Véase* Somatostatina (SST)
Staphylococcus aureus, 962*c*, 971*c*, 981*c*. *Véase también Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)
acción de antibióticos β-lactámicos, 948*f*, 954
Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (MRSA), 949, 979, 981*c*, 992, 995, 997
Stevens-Johnson, síndrome, 646
Stromelysin-1, 114*c*
Strongyloides stercoralis, 924*f*, 926
Succímero, 1234*f*, 1235
Succinilcolina, 167, 169, 171*c*, 172*c*, 174, 344
Sucralfato, 842-843
Sueño, etapas
barbitúricos, 289*c*, 290
benzodiacepinas, 281-282, 285*c*
melatonina, 287
tratamiento del insomnio, 292-293
Sufentanilo, 296*c*, 306, 313, 320, 321*c*, 322-323
Suicidio, antidepresivos, 252
Sulbactam, 967
Sulconazol, 1029
Sulfacetamida, 940, 1165
Sulfadiazina, 938
argéntica, tópica, 939
Sulfadoxina, 939
Sulfadoxina-pirimetamina, 896-897
Sulfametoxazol, 938
Sulfanilamida, 936*f*
Sulfasalazina, 644*c*, 870-872, 875
Sulfato
de hiosciamina, 152
de quinina, 907*c*
Sulfisoxazol, 938
Sulfonamidas, 98*c*, 936-942, 936*f*, 937*f*, 938*c*
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Sulfonamidas/sulfonas, 904
Sulfonato de sodio 2,3-dimercaptopropano (DMPS), 1234*f*, 1335
Sulfonatos de alquilo, 1092-1093
Sulfonilureas, 803*c*, 812*c*
hipoglucemia provocada, 64*c*
Sulfotransferasas (SULT), 86*c*, 96, 101
Sulfuro de hidrógeno (H_2S), 351
Sulindaco, 631*c*, 635
Sulpirida, 267*c*
SULT. *Véase* Sulfotransferasas (SULT)
Sumatriptán, 217*c*
Sunitinib, 1084*c*, 1133
Suramina, 923
Sustancia P, 117-118, 120, 1202
antagonistas de los receptores, 866
Sustancias controladas, 1240-1241, 1240*c*
Sustitución hormonal, tratamiento (HRT), 749-750
polimorfismos y respuesta, 114*c*

T

$t_{1/2}$. *Véase* Semivida ($t_{1/2}$)
Tabaco. *Véase también* Nicotina
abstinencia, farmacología, 176
dependencia entre usuarios, 409*c*
Tacrina, 163, 393*c*
Tacrolimús, 651*c*, 652-653, 653*f*, 657, 1193*c*, 1194
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Tadalafilo, 477-478, 686
Taenia, 927
Talidomida, 663, 1084*c*, 1134, 1135
uso dermatológico, 1196
Tamoxifeno, 750, 1083*c*, 1146*c*, 1146-1147, 1148*f*
interacción con SSRI, 255
ovulación inducida, 1211
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Tamsulosina, 201
Taquicardia, 527-533, 528*f*, 529*f*, 530*f*, 531*c*-532*c*
Taquifilaxia, 30, 50
Tartrato
de butorfanol, 317
de fenindamina, 601*c*
Taurina, 234*f*
Taxanos, 1084*c*, 1112-1113
Tazobactam, 967
TBG. *Véase* Globulina transportadora de tiroxina (TBG)
Teduglutida, 868
Teicoplanina, 995-997
Telbivudina, 1035*c*, 1050-1051
Telenzepina, 842
Telmisartán, 471
Temazepam, 285*c*
Temblor peribucal, 270*c*
Temozolomida, 1080*c*, 1094
Temperatura, regulación
efectos opioideos, 307
eicosanoides, 618
Temsirolimús, 1084*c*
Tenia, 924*f*, 927-928
Tenipósido, 1080*c*, 1116-1117
polimorfismos y respuesta, 114*c*
Tenofovir, 1051, 1058*c*, 1061
Teofilina, 674-676, 674*f*, 676*c*
Terazosina, 143*c*, 200, 492
Terbinafina, 1016*f*, 1028, 1030
Terbutalina, 140*c*, 181*c*, 190
Terconazol, 1029
Terfenadina, 93, 113*c*. *Véase también* Clorhidrato, de fexifenadina
Teriparatida, 833
Terlipresina, 454
Testosterona, 742*f*, 760-785, 761*f*, 762*f*, 763*f*, 766*f*
Tetrabenazina, 394
Tetracaína, 352*f*, 356
Tetraciclinas, 979-983, 981*c*
acné, 1191
paludismo, 905, 910*c*
Δ-9-Tetrahidrocanabinol, 241, 245*f*, 418-419
conductos TRP, 232
dependencia, prevalencia, 409*c*
rimonabant, 414
síndrome de abstinencia, 414
Tetrodotoxina, 125
TH. *Véase* Tirosina hidroxilasa (TH)
Tiabendazol, 929
Tiagabina, 369*c*, 377
Tiazolidinedionas, 805*c*, 806-807, 812*c*
Tibolona, 750

Ticagrelor, 571
Ticarcilina, 952*c*, 958, 966
Ticlopidina, 568-570, 569*f*
Tigeciclina, 974, 980, 981, 981*c*
Tiludronato, 829
Timidilato sintasa (TS), 113*c*, 1098*f*, 1103*f*
Timolol, 207, 1169*c*, 1170
Tiña, 1017*c*
Tiocianato, 737
Tioconazol, 1029
Tioguanina, 113*c*, 1108*f*
Tiopental, 329*c*, 330*f*, 332*f*
6-Tiopurina, análogos de, 1107-1109
Tiopurina metiltransferasa (TPMT), 99, 113*c*, 873*f*, 1107-1109
Tioridazina, 113*c*, 267*c*
Tiotepa, 1089*c*, 1092
Tiotixeno, 267*c*
Tiotropio, 150, 152-153, 669
Tipranavir, 1067*c*, 1071-1072
Tiramina, 143*c*
  inhibidores MAO, 182
Tirofibán, 487, 571
Tiroides (fármacos antitiroideos), 725-739
  cáncer, 734-739
  efectos clínicos de T_3/T_4, 730-731
  fármacos antitiroideos, 734-737, 735*c*, 736*c*
    yodo radiactivo, 737-739
  trastornos de la función tiroidea, 731-732
  usos terapéuticos de T_3/T_4, 732-734
Tirosina hidroxilasa (TH), 135, 135*c*
Tirotropina (TSH), 712*c*, 718, 724, 729*f*
Tiroxina (T_4), 724
Tizanidina, 194, 395
TLR. *Véase* Receptores, tipo Toll (TLR)
TMC-207, 1008
Tobramicina, 976, 1165*c*
Tocolíticos, tratamiento con, 1214, 1215*f*
Tolazamida, 803*c*
Tolbutamida, 113*c*, 803*c*
Tolcapona, 144*c*, 391
Tolerancia, 410-411, 410*f*
  aguda, 410
  aprendida, 411
  condicionada, 411
  etanol, 404
  farmacodinámica, 410
  innata, 410
  inmunológica, 662-664
  nitratos orgánicos, 476-477
Tolmetina, 631*c*, 636
Tolnaftato, 1030
Tolterodina, 152, 153*c*
Tolvaptan, 456, 512
Topiramato, 369*c*, 376-377
  dependencia alcohólica, 407
Topotecán, 1082*c*, 1117
Torcetrapib, 8
Toremifeno, 1083*c*, 1146*c*, 1148
Toronja, jugo, 93, 99
Torsades de pointes, 527, 529, 534, 537, 547, 549
Torsemida, 431*c*
Tos ferina, 670
Tourette, trastorno, 271
Toxicidad. *Véase también agente individual*
  farmacológica, 55
  principios generales, 53-65
Toxicología ambiental, carcinógenos y metales pesados, 1217-1236
Toxina A
  abobotulínica, 173
  onabotulínica, 173
Toxina B rimabotulínica, 173
Toxina botulínica, 143*c*, 173
  supresión del tono en el esfínter esofágico inferior, 853
  uso oftálmico, 1174
Toxinas micóticas, 1219*c*
Toxíndrome anticolinérgico, 62*c*
Toxíndromes, 61, 62*c*
  simpaticomiméticos, 62*c*
Toxocariosis, 925
Toxoplasmosis, 912, 939
tPA. *Véase* Activador del plasminógeno hístico (t-PA)
TPMT. *Véase* Tiopurina metiltransferasa (TPMT)
Trabectedina, 1123
Tramadol, 308*c*-309*c*, 316
Trandolaprilo, 467-468
Tranilcipromina, 251*c*, 254
Transducción de señales, vía de, 38-52. *Véase también hormonas individuales, clases de fármacos, y agentes*
Transmisión no adrenérgica, no colinérgica (NANC), 142
Transmisión sexual, enfermedades (STD)
  penicilinas, 954-955
  quinolonas, 944
  tetraciclinas, 982
Transportadores
  ABC. *Véase* ATP, cassete de unión (ABC), transportadores
  de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE), 82
  hepáticos, 97*f*, 78-80, 80*f*
  portadores de soluto (SLC), 66, 72, 73, 74*c*, 83
Transportadores de membrana, 66-84
  barreras hematoencefálica/hematorraquídea, 83-84
  encéfalo, 82-83
  farmacocinética, 66-67, 66*f*
  hepáticos, 79-81, 80*f*
  regulación de la expresión por receptores nucleares, 74*c*
  renal, anión/catión, 81-83, 81*f*, 82*f*
  transportadores
    ABC, 75*c*, 76*c*
    SLC, 74*c*
  transporte antimicrobial, 880
  variación genética, 79
Transporte
  pasivo a través de la membrana, 14, 14*f*, 69
  vectorial, 71-77, 72*f*
Trasplante de órganos, tratamiento, 651
Trastuzumab, 1131-1132, 1139*c*, 1140*c*
  genética de tumores, 112
Tratamiento
  de sustitución de estrógenos. *Véase* Sustitución hormonal, tratamiento (HRT)
  fotodinámico (PDT), 1189, 1188*c*
Tratamiento antibiótico/antibioticoterapia. *Véase también clases y agentes específicos*
  bases farmacocinéticas, 879-882
  dosis/posología, 883-885, 884*f*
  esquema cronológico de la evolución de la enfermedad, 885*f*
  mecanismos de resistencia, 886-888, 937
  profiláctico, 885
  pruebas de susceptibilidad, 882-883
Trazodona, 251*c*, 253, 254, 255
  disposición, 256*c*
  efectos secundarios, 258
  interacciones farmacológicas, 259
  potencias de los muscarínicos, histamina H_1, y receptores adrenérgicos α_1, 257*c*
Trematodos, 928
Tretinoína, 1084*c*, 1125
TRH. *Véase* Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Triacenos, 1085, 1095
Triamcinolona, 779*c*
Triamtereno, 437*c*
Triazolam, 285*c*
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Triazoles, 1016*f*, 1020-1024, 1021*c*
  inhibición de CYP, 1021*c*
  interacción de fármacos, 1021*c*, 1022*c*
  tópicos, 1028-1030
Trichomonas, infección por, 1209*c*
Trichuris trichiura, 926
Triclormetiacida, 434*c*
Tricocéfalos, 926
Trientina, 1236
Trifluoperazina, 266*c*
Trifluridina, 1035*c*, 1041, 1166
Trimetafán, 144*c*, 177
Trimetoprima, 936, 937*f*
Trimetoprima-sulfametoxazol, 940-942, 941f
Trimipramina, 250*c*, 256*c*, 257*c*
Trióxido de arsénico, 1084*c*, 1120-1121
Tripamida, 431*c*
Tripanosomiosis, 912-913
Tripelenamina, preparaciones, 601*c*
Triptorelina, 722, 1153*c*
Triquinosis, 924*f*, 926
3,5,3′-Triyodotironina (T_3). *Véase* Tiroides (fármacos antitiroideos)
Trombina, inhibidores de, 487

Trombocitopenia. *Véase agentes individuales*
Trombopoyetina (TPO), 689*f*, 690*c*, 694
Tromboxano A_2 (TxA_2), 610, 616, 617, 620. *Véase también* Eicosanoides
  receptores, 613
Tropicamida, 150, 153, 1168*c*-1169*c*
TSH. *Véase*; Tirotropina (TSH)
Tuberculosis, quimioterapia, 999-1015
d-tubocurarina, 143*c*
Tularemia, 976
Turner, síndrome, 1205-1206

U

UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). *Véase también vías metabólicas de fármacos individuales*
  inducción, 101
  propiedades generales, 86*c*, 87, 94
  variantes, 95*c*, 96*f*, 105, 110, 113*c*, 114*c*
UGT2B7, polimorfismos, 114*c*
Úlcera péptica, enfermedad, 844-846
Ulipristal, 757
Unión
  a proteínas, interacciones farmacológicas, 57
  a receptor, interacciones farmacológicas, 57
Uniones neuroefectoras colinérgicas, fármacos con acción, 143*c*-144*c*
Urapidilo, 202
URAT-1, 648
Urea, 430*c*, 1200
Ureidopenicilinas, 959
Uricosúricos, fármacos, 648
Urodilantina, 440
Urofolitropina, 722

V

Vacunas, 664
Vaginosis bacteriana, 1209*c*
Valaciclovir, 1032, 1035*c*, 1166*c*
Valganciclovir, 1035*c*, 1039, 1166*c*
Valproato (ácido valproico), 273, 369*c*, 373-374
  hiperamonemia, 64*c*
Valrrubicina, 1119
Valsartan, 471
Vancomicina, 981*c*, 995-996
Vardenafilo, 477-478
Vareniclina, 176
Vasculopatía periférica, 487-488
Vasodilatores
  hipertensión, 498-501
  insuficiencia cardiaca congestiva, 507-509, 508*c*
Vasopresina. *Véase también* Arginina vasopresina
  agonistas, 452-453, 452*c*, 455-456
  antagonistas, 456-457, 456*c*, 512
  receptores, 447-449, 447*f*, 448*f*
Vecuronio, 170, 171*c*
  límite de dosis, 172*c*
Vejiga urinaria
  atonía, neostigmina, 163
  hiperactividad, antagonistas muscarínicos, 153, 153*c*
  tono simpático/parasimpático, efectos del bloqueo ganglionar, 178*c*
Vemurafenib, 1144
Venas, dominantes, tono y efecto del bloqueo ganglionar, 178*c*
Venlafaxina, 250*c*, 253*c*, 255, 256*c*, 257*c*, 260
Ventana terapéutica, 22, 26, 27*f*, 34, 35
Verapamilo, 480-481, 480*c*, 482, 483, 485*c*, 486, 491, 536
  acciones electrofisiológicas, 535*c*
  características farmacocinéticas, 543*c*
Verteporfina, 1175
Vesamicol, 143*c*
Vía nigroestriada, proyecciones dipaminérgicas, 225, 225*f*
Vías de administración, 15-18, 16*c*
  cutánea, 1180-1181, 1181*f*
  inhalación, 670-671, 672*f*
  ocular, 1162, 1163*c*
  opioides analgésicos, 321-322
Vías respiratorias altas, infecciones, 958
Vías urinarias, infecciones, 939, 958, 976
  antisépticos/analgésicos, 946-947
Vigabatrina, 369*c*, 378-379
VIH (virus de inmunodeficiencia humana), 1053-1054
  ciclo vital, 1053-1054, 1054*f*
  fármacos antirretrovirales, 1054*f*, 1056*c*, 1073-1074
  guías terapéuticas a futuro, 1065
  inhibidor de la integrasa, 1075*f*
  inhibidores de la entrada, 1056*c*, 1073-1074
  inhibidores de la proteasa, 1056*c*, 1058*c*, 1065-1073
  inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 1056*c*, 1057*c*, 1064*c*
  inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, 1056*c*, 1057*f*, 1058*c*
Vilazodona, 219
Vildagliptina, 803*c*, 809, 812*c*
Vinblastina, 1079*f*, 1082*c*, 1111-1112, 1193*c*, 1195
Vincristina, 1079*f*, 1081*c*, 1112
Vinorelbina, 1082*c*, 1112
VIP. *Véase* Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Virus, antivirales, 1032-1052
  prueba de susceptibilidad, 883
Vismodegib, 1144
Vitaminas
  A, 1176-1177, 1176*f*
  B_6, 671
  B_{12}, 669, 671-675, 701*f*, 702*f*, 703*f*
  curva de dosis respuesta, 54*f*
  D, 821-822, 821*f*
    dosis diaria recomendada, 822*c*
    efectos adversos, 829
    1α-hidroxilación regulada, 822*f*
    receptor, 100*c*, 114*c*, 820
    transporte de Ca^{2+}, 816, 819*f*, 821-824
    trastornos, 826
    usos terapéuticos, 828-829, 832, 1187
    vía de activación fotometabólica, 821*f*
  deficiencias
    consumo crónico de alcohol, 402-403
    efectos oftálmicos, 1176*c*
  K, 571-573
    antagonistas (anticoagulantes orales), 565
    funciones, 571-573
    haplotipos *VKORC1* y dosis de warfarina, 112*f*, 562, 563*c*
    γ-glutamilcarboxilasa/ciclo VKORC1, 562*f*
    VKORC1 (vitamina K reductasa), 563
Vítreo, sustitutos de, 1173, 1173*c*
Voglibosa, 810
Voriconazol, 1016*f*, 1022*c*, 1024-1025
  polimorfismos y respuesta, 114*c*
Vorinostat, 1084*c*, 1126, 1126*f*

W

Warfarina, 64*c*, 561-564, 562f. *Véase también* Vitaminas, K
  haplotipos y dosis *VKORC1* & *CYP2C9*, 112*f*, 562, 562*f*, 563*c*
WBI. *Véase* Irrigación total del intestino (WBI)
Whitfield, ungüento de, 1031
Wilson, enfermedad, 1235-1236
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 529*f*
Wuchereria bancrofti, 926

X

Xantina oxidasa (XO), 518, 519*f*
Xenón (Xe), 336*c*, 342
Xilometazolina, 197

Y

Yodo
  biosíntesis de hormonas tiroideas, 725-726
  fármacos que contienen, 738*c*
  función tiroidea, 729
  radiactivo, 737-739
  trastornos tiroideos, 736-737
Yodotironina, 727*f*
Yoduro de dietoxifosfiniltiocolina, 159*c*
Yohimbina, 143*c*, 202
Yondelis, 1084*c*

Z

Zafirlukast, 612, 676*c*, 682, 682*f*
Zaleplón, 286
Zanamivir, 1035*c*, 1042*c*, 1043-1044
Zidovudina, 1057, 1057*f*, 1058*c*
Zileuton, 681-682
Zimeclidina, 253*c*
Ziprasidona, 267*c*
Zollinger-Ellison, síndrome, 839, 846
Zolmitriptán, 217, 218
Zolpidem, 286
Zonisamida, 369*c*, 378
Zotepina, 267*c*